

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

IMURAN

50 mg, film tableta

azatioprin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži: 50 mg aktivne supstance azatioprin.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom

Svaka tableta od 50 mg sadrži 74 mg laktoze monohidrata.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta sa razdjelnom linijom, označena „IM 5“

Razdjelna linija se ne treba koristiti za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azatioprin se koristi kao imunosupresivni antimetabolit, sam ili češće u kombinaciji sa drugim lijekovima (obično kortikosteroidima) i procedurama koje utiču na imuni odgovor. Terapijski efekt je vidljiv tek nakon par sedmica ili mjeseci i može uključivati smanjenu potrebu za visokim dozama kortikosteroida čime se smanjuje toksičnost koja je povezana sa produženom upotrebom i visokim dozama kortikosteroida.

Azatioprin u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim imunosupresivnim lijekovima i procedurama, sprječava odbacivanje transplantiranih organa, kao što su bubrežni transplantati, srčani i hepatični transplantati. Kod pacijenata kojima je presađen bubrežni organ smanjuje se potreba za kortikosteroidnom terapijom.

Azatioprin je indiciran u terapiji umjerene do teške inflamatorne bolesti crijeva (IBD) (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) kod pacijenata kod kojih je potrebna terapija kortikosteroidima, kod pacijenata koji ne podnose terapiju kortikosteroidima, ili kod pacijenata kod kojih je bolest otporna na standardnu terapiju prvog izbora.

Azatioprin, sam ili češće u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim lijekovima i procedurama, doveo je do kliničkih poboljšanja (koja mogu uključivati smanjenje doze ili potpuni prekid terapije kortikosteroidima) kod dijela pacijenata koji boluju od sljedećih oboljenja:

- teški reumatoidni artritis
- sistemski eritemski lupus
- dermatomiozitis i polimiozitis
- auto-imuni hronični aktivni hepatitis
- pemphigus vulgaris
- poliarteritis nodosa
- auto-imuna hemolitička anemija

- hronična, refraktarna, idiopatska trombocitopenijska purpura

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U situacijama kada nije praktična oralna primjena lijeka, mogu se koristiti injekcije azatioprina isključivo i.v. putem, međutim ovaj način primjene lijeka treba da se prekine čim se pacijentu može ponovo dati oralna terapija.

Potrebno je konsultovati specijaliziranu literaturu za smjernice radi kliničkog iskustva u posebnim stanjima.

Posebne skupine pacijenata

Odrasli

Transplantacije

U zavisnosti od izabranog imunosupresivnog režima liječenja, može se dati doza do 5 mg/kg tjelesne mase dnevno, oralno ili intravenski prvog dana terapije.

Doza održavanja trebala bi iznositi od 1 do 4 mg/kg tjelesne mase na dan, i mora biti prilagođena kliničkim zahtjevima i hematološkom statusu pacijenta.

Dokazi pokazuju da terapija azatioprinom treba biti doživotna, pa čak i onda kada su potrebne male doze lijeka, zbog opasnosti od odbacivanja transplantata.

Ostale indikacije

Uobičajena početna doza je od 1 do 3 mg/kg tjelesne mase dnevno i treba se prilagođavati unutar tog raspona u zavisnosti od kliničkog odgovora (postiže se tek nakon više sedmica ili mjeseci terapije) i hematološkog statusa.

Kada rezultat terapije postane vidljiv, treba razmotriti sniženje doze održavanja na najmanju moguću dozu koja zadržava takav odgovor pacijenta. Ukoliko ne dođe do poboljšanja nakon tri mjeseca terapije, treba razmotriti prekid terapije azatioprinom. Međutim, kod pacijenata sa IBD, potrebno je razmotriti dužinu trajanja terapije od najmanje dvanaest mjeseci i odgovor na terapiju možda neće biti klinički vidljiv sve dok ne prođu tri do četiri mjeseca od početka terapije.

Doza održavanja može biti u opsegu manje od 1 mg/kg tjelesne mase dnevno do 3 mg/kg tjelesne mase dnevno, ovisno o kliničkim stanju i individualnim potrebama pacijenta, uključujući i hematološku toleranciju.

Pedijatrijska populacija

Transplantacije

Režim doziranja kod djece je isti kao kod odraslih (vidjeti dio 4.2 Odrasli - Transplantacije).

Ostale indikacije

Režim doziranja kod djece je isti kao kod odraslih (vidjeti dio 4.2 Odrasli - Ostale indikacije).

Pretila djeca

Kod djece koja su pretila može postojati potreba za višim dozama iz terapijskog opsega doza, pa je iz tog razloga preporučljivo da se pažljivo prati odgovor na terapiju (vidjeti dio 5.2).

Primjena kod starijih pacijenata

Postoje ograničeni podaci o primjeni azatioprina kod starijih pacijenata. Iako ne postoje podaci koji pokazuju da se neželjena dejstva češće javljaju kod starijih pacijenata nego kod ostalih pacijenata koji se liječe azatioprinom, preporučuje se praćenje funkcije bubrega i jetre, i razmatranje potrebe za smanjenjem doze ukoliko postoji oštećenje funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenja funkcije bubrega

S obzirom da farmakokinetika primjene azatioprina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje. S obzirom da oštećenje funkcije bubrega može rezultirati sporijom eliminacijom azatioprina i njegovih metabolita, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Pacijente je potrebno pratiti radi moguće pojave neželjenih dejstava povezanih s doziranjem lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom da farmakokinetika primjene azatioprina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje. S obzirom da oštećenje funkcije jetre može rezultirati sporijom eliminacijom azatioprina i njegovih metabolita, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijente je potrebno pratiti radi moguće pojave neželjenih dejstava povezanih s doziranjem lijeka (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Pacijenti sa deficitom TPMT

Pacijenti bez ili sa niskom aktivnošću enzima tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) imaju povećan rizik za ozbiljnu toksičnost pri konvencionalnim dozama azatioprina i zahtijevaju značajno smanjenje doze. Optimalna početna doza za pacijente koji su homozigoti nije utvrđena (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Većina pacijenata sa TPMT deficitom, koji su heterozigoti, mogu podnositi preporučene doze azatioprina, ali kod nekih može postojati potreba za smanjenjem doze. Dostupna su genotipska i fenotipska ispitivanja TPMT (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Interakcije sa drugim lijekovima

Kada se inhibitori ksantini oksidaze, kao što je alopurinol, i azatioprin primjenjuju istovremeno, treba da se primjenjuje samo 25% uobičajene doze azatioprina, zbog toga što alopurinol smanjuje razgradnju azatioprina (vidjeti dio 4.5).

Pacijenti sa NUDT15 varijantom

Pacijenti sa naslijeđenim mutiranim NUDT15 genom imaju povećan rizik od ozbiljne toksičnosti azatioprina (vidjeti dio 4.4). Kod ovih pacijenata je generalno potrebno smanjenje doze; posebno kod onih koji su homozigoti NUDT15 varijante (vidjeti dio 4.4). Genotipsko testiranje NUDT15 varijante može biti razmotreno prije iniciranja terapije azatioprinom. U svakom slučaju, neophodno je pažljivo praćenje broja krvnih stanica.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Azatioprin se može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali pacijenti bi trebali imati ujednačen način primjene. Neki pacijenti osjete mučninu nakon što prvi put uzmu azatioprin. Kod oralne primjene, mučnina se ublažava primjenom lijeka nakon obroka. Međutim, primjena lijeka azatioprin nakon obroka može umanjiti oralnu apsorpciju, stoga je potrebno razmotriti praćenje terapijskog učinka nakon primjene lijeka na ovaj način (vidjeti dio 4.8).

Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima (vidjeti dio 4.5). Azatioprin je potrebno uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja mlijeka ili mliječnih proizvoda (vidjeti dio 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na azatioprin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Ako je pacijent preosjetljiv na 6-merkaptopurin, mora se obavijestiti nadležni ljekar zbog moguće preosjetljivosti na azatioprin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Imunizacija živim vakcinama ima potencijal da izazove infekciju kod imunokompromitovanih domaćina, pa imunizacija živim vakcinama nije preporučljiva najmanje 3 mjeseca nakon prestanka terapije azatioprinom (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena ribavirina i azatioprina se ne preporučuje. Ribavirin može smanjiti efikasnost i povećati toksičnost azatioprina (vidjeti dio 4.5).

Praćenje

Postoje potencijalne opasnosti pri primjeni azatioprina. Lijek treba propisivati samo pacijentima kod kojih se toksični efekti mogu adekvatno pratiti tokom trajanja terapije.

Posebna pažnja treba da se obrati na hematološki status i na smanjenje doze održavanja na najmanju moguću kojom bi se zadržao klinički odgovor.

Tokom prvih osam sedmica terapije azatioprinom, preporučuje se obavezna kontrola kompletne krvne slike (uključujući trombocite) svake sedmice ili češće ukoliko se primjenjuju veće doze lijeka ili ako postoji ozbiljno oštećenje funkcije jetre i/ili i bubrega. Učestalost kontrole krvne slike se kasnije može smanjiti, ali se preporučuje kompletna analiza krvi jednom mjesečno ili barem jednom u tri mjeseca.

Pri prvim znacima abnormalnog pada u hematološkim vrijednostima, potrebno je odmah prekinuti terapiju, jer broj leukocita i trombocita može nastaviti da pada i po prekidu terapije.

Pacijente koji primjenjuju azatioprin treba uputiti da smjesta prijave svaki znak eventualne infekcije, pojavu iznenadnih modrica ili krvarenja ili druge znakove depresije koštane srži. Depresija koštane srži je reverzibilna ako se na vrijeme prekine primjena lijeka.

Azatioprin je hepatotoksičan i testove funkcije jetre treba rutinski pratiti tokom terapije. Češće praćenje se savjetuje kod pacijenata sa postojećim oboljenjem jetre ili kod pacijenata koji koriste drugu potencijalno hepatotoksičnu terapiju. Prijavljeni su slučajevi portalne hipertenzije koja nije uzrokovana cirozom/portosinusoidalne vaskularne bolesti. Rani klinički znakovi obuhvaćaju abnormalne vrijednosti jetrenih enzima, blagu žuticu, trombocitopeniju i splenomegaliju (vidjeti dio 4.8). Pacijente treba upoznati sa simptomima oštećenja jetre i savjetovati da se odmah obrate svom lekaru ako se ti simptomi pojave.

Postoje osobe sa nasljednim nedostatkom enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT) koje mogu biti neobično osjetljive na mijelosupresivni efekt azatioprina i sklone brzoj depresiji koštane srži nakon započinjanja terapije azatioprinom. To stanje se može pogoršati istovremenom primjenom lijekova koji inhibiraju TPMT, kao što su olsalazin, mesalazin ili sulfasalazin. Postoje slučajevi gdje su, kod pacijenata koji su primjenjivali 6-merkaptopurin (aktivni metabolit azatioprina) u kombinaciji sa drugim citostaticima, prijavljeni slučajevi moguće povezanosti između smanjene aktivnosti TPMT i sekundarne leukemije i mijelodisplazije (vidjeti dio 4.8). Neke laboratorije nude mogućnost testiranja TPMT aktivnosti, iako se ti testovi nisu pokazali kao pouzdan način identifikovanja svih pacijenata kod kojih bi postojao rizik za ozbiljnu toksičnost. Iz tog razloga je neophodno pažljivo praćenje krvne slike svih pacijenata. Pri kombinaciji azatioprina i drugih lijekova kojima je primarna ili sekundarna toksičnost mijelosupresija može postojati potreba za smanjenjem doze azatioprina (vidjeti dio 4.5).

Pacijenti sa NUDT15 varijantom

Pacijenti sa naslijeđenim mutiranim NUDT15 genom imaju povećan rizik od ozbiljne toksičnosti azatioprina kao što je rana leukopenija i alopecija, od uobičajenih doza tiopurinske terapije. Kod njih je generalno potrebno smanjenje doze, posebno kod onih koji su homozigoti NUDT15 varijante (vidjeti dio 4.2). Učestalost NUDT15 c.415C>T ima etničku varijabilnost od približno 10 % kod ljudi iz istočne Azije, 4 % kod ljudi iz Latinske Amerike, 0.2 % kod Evropljana i 0 % Afrikanaca. U svakom slučaju, neophodno je pažljivo praćenje broja krvnih stanica.

Preosjetljivost

Pacijentima koji su prethodno imali ispoljenu reakciju preosjetljivosti na 6-merkaptopurin ne bi se trebala savjetovati primjena njegovog lijeka prekursora azatioprina i obrnuto, osim ako je potvrđeno alergo testovima da je pacijent preosjetljiv samo na dotični lijek, a testovi su se pokazali negativnima za drugi lijek.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Oprez se savjetuje pri primjeni azatioprina kod pacijenata sa oštećenjem bubrega i/ili jetre. Smanjenje doze treba da se uzme u obzir kod ovih pacijenata, kao i pažljivo praćenje hematološkog statusa (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2).

Lesch-Nyhan sindrom

Postoje ograničeni dokazi da azatioprin nije djelotvoran kod pacijenata sa nedostatkom hipoksantinske guanin-fosforibozil transferaze (Lesch-Nyhan sindrom). Zbog poremećaja metabolizma kod ovih pacijenata se ne preporučuje primjena azatioprina.

Mutagenost

Hromozomske abnormalnosti su dokazane kod pacijenata oba pola tretiranih azatioprinom. Teško je utvrditi ulogu azatioprina u razvoju ovih abnormalnosti.

Na limfocitima potomaka pacijenata koji su primjenjivali azatioprin uočene su hromozomske abnormalnosti koje su nestajale sa vremenom. Osim u izuzetno rijetkim slučajevima, nisu uočeni jasni fizički znakovi abnormalnosti kod potomaka osoba koje su liječene azatioprinom (vidjeti dio 4.6).

Azatioprin i dugotalasna ultraljubičasta svjetlost su pokazali sinergistički klastogeni efekt kod pacijenata liječenih azatioprinom zbog čitavog spektra poremećaja.

Karcinogenost (vidjeti dio 4.8)

Pacijenti na imunosupresivnoj terapiji, uključujući azatioprin su pod povećanim rizikom od pojave limfoproliferativnih poremećaja i drugih maligniteta, naročito raka kože (melanoma i ne-melanoma), sarkoma (Kapošijevog i ne-Kapošijevog) i uterinog cervikalnog karcinoma *in situ*. Čini se da je povećani rizik od pojave ovih oboljenja povezan sa stepenom i dužinom trajanja imunosupresivne terapije. Zabilježeno je da prestanak imunosupresivne terapije može dovesti do djelimičnog povlačenja limfoproliferativnih poremećaja.

Terapijski režim koji sadrži više imunosupresiva (uključujući tiopurine) bi se stoga trebao koristiti sa oprezom, jer bi ovo moglo dovesti do limfoproliferativnih poremećaja, nekih sa prijavljenim smrtnim slučajevima. Kombinacija više imunosupresiva, istovremeno primjenjenih povećava rizik od limfoproliferativnih poremećaja povezanih sa Epstein-Barr virusom (EBV).

Pacijenti koji uzimaju više imunosupresiva mogu biti pod rizikom od prekomjerne imunosupresije, stoga se takva terapija treba održavati na najnižem djelotvornom nivou.

Kao što je uobičajeno, pacijenti pod povećanim rizikom od pojave raka kože, trebaju ograničiti izlaganje suncu i UV zracima te nositi zaštitnu odjeću i koristiti kreme s visokim zaštitnim faktorom.

Primljeni su izvještaji o hepatospleničnom T-staničnom limfomu kada se azatioprin koristi sam ili u kombinaciji sa anti-TNF supstancama ili drugim imunosupresivima. Iako se većina prijavljenih slučajeva javila kod IBD populacije, također je bilo prijavljenih slučajeva i van ove populacije (vidjeti dio 4.8).

Sindrom aktivacije makrofaga

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je poznat, po život opasan poremećaj koji se može razviti kod pacijenata sa autoimunim stanjima, posebno kod inflamatorne bolesti crijeva (IBD), i može potencijalno povećati mogućnost za razvoj stanja sa upotrebom azatioprina. Ako se razvije sindrom aktivacije makrofaga, ili se sumnja na njegov razvoj, procjena stanja i terapija se trebaju započeti što je ranije moguće, a terapija sa azatioprinom bi se trebala prekinuti. Ljekari bi trebali paziti na simptome infekcije kao što su EBV i citomegalovirus (CMV) jer oni mogu pokrenuti sindrom aktivacije makrofaga.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Analozi purina (azatioprin i merkaptopurin) mogu ometati put niacina, potencijalno dovodeći do nedostatka nikotinske kiseline (pelagra). Prijavljeni su slučajevi s primjenom azatioprina, posebno u bolesnika s hroničnom upalnom bolesti crijeva. Ako bolesnici imaju lokalizirani pigmentirani osip, gastroenteritis i oblike opsežnog neurološkog deficita, uključujući kognitivno propadanje, potrebno je razmotriti dijagnozu pelagre. Mora se započeti s odgovarajućom medicinskom njegom s dodatkom niacina/nikotinamida i treba se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja azatioprina.

Varicella Zoster virusna infekcija (vidjeti dio 4.8)

Infekcija virusom varicella zoster (VZV; pljuskavice i herpes zoster) može postati ozbiljna ukoliko se pojavi tokom tretmana imunosupresivima. Potrebno je obratiti posebnu pažnju na sljedeće:

Prije primjene imunosupresiva, potrebno je provjeriti da li pacijent ima u anamnezi VZV infekcije. Serološko testiranje može pomoći u utvrđivanju ranije izloženosti. Pacijenti koji nisu bili izloženi VZV trebaju izbjegavati kontakt sa oboljelima od pljuskavica ili herpes zostera. Ukoliko se pacijent izloži VZV, potrebno je obratiti posebnu pažnju i poduzeti posebne mjere da se spriječi razvijanje bolesti, a treba razmotriti i pasivnu imunizaciju varicela-zoster imunoglobulinom (VZlg).

Ukoliko je pacijent zaražen VZV-om, potrebno je poduzeti adekvatne mjere koje mogu uključivati antivirusnu terapiju i dodatnu njegu.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML, oportunistička infekcija uzrokovana JC virusom, prijavljena je kod pacijenata koji su koristili azatioprin sa drugim imunosupresivim lijekovima. Imunosupresivnu terapiju treba obustaviti pri pojavi prvih znakova ili simptoma koji ukazuju na PML, a zatim sprovesti adekvatnu evaluaciju da bi se postavila dijagnoza (vidjeti dio 4.8).

Hepatitis B (vidjeti dio 4.8)

Pacijenti zaraženi virusom hepatitisa B (definirani kao pacijenti pozitivni na hepatitis B površinski antigen [HbsAg] duže od šest mjeseci), ili pacijenti sa dokumentovanom HBV infekcijom u prošlosti, koji primaju imunosupresive, su pod povećanim rizikom od reaktivacije HBV replikacije, sa asimptomatskim povećanjem razine serumskog HBV DNA i ALT. Mogu se razmotriti lokalne smjernice, uključujući profilaktičku terapiju oralnim anti-HBV supstancama.

Neuromuskularni bolokatori

Potreban je poseban oprez kada se azatioprin daje istovremeno sa neuromuskularnim blokatorima kao što su atrakrijum, rokuronijum, cisatrakrijum ili suksametonijum (također poznat kao suksinilholin) (vidjeti dio 4.5). Anesteziozi bi trebali provjeriti da li njihovi pacijenti uzimaju azatioprin prije operativnog završetka.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

U bolesnika koji primjenjuju azatioprin zabilježeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). Ako bolesnici koji uzimaju azatioprin pokazuju simptome koji ukazuju na PRES poput glavobolje, izmijenjenog mentalnog statusa, napadaja, hipertenzije i poremećaja vida, potrebno je napraviti dijagnostičko snimanje. Ako je dijagnosticiran PRES, savjetuje se odgovarajuća kontrola krvnog pritiska i napadaja, te hitni prekid uzimanja azatioprina. U većine prijavljenih slučajeva simptomi su se povukli nakon prestanka uzimanja azatioprina i primjene odgovarajućeg liječenja.

Laktoza

Pacijenti sa rijetkim, nasljednim problemima netolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne bi trebali da koriste ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hrana, mlijeko i mliječni proizvodi

Primjena azatioprina sa hranom može blago smanjiti sistemska izloženost, ali mala je vjerovatnoća da će to biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.8). Stoga se azatioprin može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali pacijenti bi trebali imati ujednačen način primjene. Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima s obzirom da oni sadrže ksantin oksidazu, enzim koji metabolizira 6-merkaptopurin i stoga može dovesti do smanjene koncentracije 6-merkaptopurina u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Vakcine

Imunosupresivna aktivnost azatioprina može rezultirati atipičnom i potencijalno štetnom reakcijom pri primjeni živih vakcina. Stoga se kod pacijenata primjena živih vakcina ne preporučuje u periodu najmanje 3 mjeseca nakon prestanka terapije azatioprinom (vidjeti dio 4.4).

Umanjena reakcija na mrtve vakcine je očekivana i takva reakcija na hepatitis B vakcinu je primjećena kod pacijenata pod kombinovanom terapijom azatioprina i kortikosteroida.

Mala klinička studija je pokazala da standardne doze azatioprina nemaju štetan uticaj na reakciju na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što je procijenjeno na osnovu srednje vrijednosti koncentracije anti-kapsularnih specifičnih antitijela.

Efekat istovremeno primijenjenih lijekova na azatioprin

Ribavirin

Inhibicijom enzima inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) ribavirin dovodi do smanjene produkcije aktivnih 6-tioguanin nukleotida. Prijavljena je teška mijelosupresija pri istovremenoj primjeni azatioprina i ribavirina, pa se zbog toga ne preporučuje istovremena primjena ovih lijekova (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Citostatični/mijelosupresivni agensi (vidjeti dio 4.4)

Kad god je moguće, treba izbjegavati istovremenu primjenu citostatika, ili lijekova koji mogu imati mijelosupresivni efekt, kao što je penicilamin. Postoje oprečni klinički izvještaji o interakciji između

azatioprina i trimetoprina/sulfametoksazola koja je rezultirala ozbiljnim hematološkim abnormalnostima.

Postoje izvještaji o slučajevima koji sugerišu da se hematološke abnormalnosti mogu razviti kod istovremene primjene azatioprina i ACE inhibitora.

Postoje naznake da cimetidin i indometacin mogu imati mijelosupresivne efekte koje može pojačati istovremena primjena sa azatioprinom.

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol i drugi inhibitori ksantin oksidaze

Alopurinol, oksipurinol i tiopurinol inhibiraju aktivnost ksantin oksidaze, što rezultira smanjenom konverzijom biološki aktivne 6-tioinozinične kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričnu kiselinu.

Kada se alopurinol, oksipurinol i/ili tiopurinol primjenjuju istovremeno sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom, dozu 6-merkaptopurina i azatioprina treba smanjiti na 25% početne doze (vidjeti dio 4.2). U bolesnika koji su istodobno liječeni azatioprinom i alopurinolom, prijavljeni su smrtni slučajevi.

Na osnovu nekliničkih podataka, drugi inhibitori ksantin oksidaze, kao što je febuksostat, mogu produžiti aktivnost azatioprina što potencijalno može rezultirati povećanom supresijom koštane srži. Istovremena primjena se ne preporučuje s obzirom da nema dovoljno podataka za određivanje adekvatnog umanjenja doze azatioprina.

Aminosalicilati

Postoje *in vitro* i *in vivo* dokazi da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin ili sulfasalazin) inhibiraju enzim TPMT, zbog čega se trebaju razmotriti niže doze azatioprina pri istovremenoj primjeni sa derivatima aminosalicilata (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² oralno) povećava AUC 6-merkaptopurina za oko 31%, dok metotreksat (2 ili 5 g/m² intravenski) povećava AUC 6-merkaptopurina za 69% odnosno 93%.

Infliksimab

Uočena je interakcija između azatioprina i infliksimaba. Pacijenti koji primaju azatioprin iskusili su prolazno povišenje razine 6-TGN (6-tioguanin nukleotid, aktivni metabolit azatioprina) i smanjenje srednjeg broja leukocita u prvim sedmicama nakon infuzije infliksimaba, što se vratilo na prethodne razine nakon 3 mjeseca.

Neuromuskularne supstance

Postoje klinički dokazi da azatioprin djeluje antagonistički na ne-depolarizirajuće mišićne relaksanse kao što je kurare, d-tubokurarin i pankuronijum. Eksperimentalni podaci potvrđuju da azatioprin utiče reverzibilno na neuromuskularni blok koji proizvode ne-depolarizirajuće supstance kao što je d-tubokurarin i pokazuju da azatioprin potencira neuromuskularni blok proizveden od strane ne-depolarizirajućih supstanci kao što je sukcinilholin (vidjeti dio 4.4).

Uticaj azatioprina na druge lijekove

Antikoagulansi

Inhibicija antikoagulantnog efekta varfarina i acenokumarola prijavljena je pri istovremenoj primjeni sa azatioprinom, zbog čega mogu biti potrebne veće doze antikoagulanasa. Preporučuje se pažljivo praćenje testova koagulacije krvi pri istovremenoj primjeni antikoagulanasa i azatioprina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Specifičan učinak terapije azatioprinom na plodnost kod ljudi nije poznat.

Trudnoća

Pokazano je da postoji značajna transplacentarna i transamniotička transmisija azatioprina i njegovih metabolita sa majke na fetus.

Azatioprin ne treba da se daje pacijentima koji su trudni ili planiraju trudnoću u bliskoj budućnosti bez pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Dokazi o teratogenosti azatioprina kod muškaraca su dvosmisleni. Kao kod svake citotoksične terapije, adekvatne kontraceptivne mjere opreza se savjetuju kada bilo koji od partnera primjenjuje azatioprin.

Povremeno je prijavljena kolestaza u trudnoći povezana s terapijom azatioprinom. Rana dijagnoza i prekid uzimanja azatioprina može smanjiti utjecaj na fetus. Potrebno je pažljivo procijeniti korist za majku i učinak na fetus ako se potvrdi kolestaza trudnoće.

Mutagenost

Dokazane su hromosomske abnormalnosti koje nestaju s vremenom u limfocitima potomaka pacijenata liječenih lijekom Imuran. Izuzev u veoma rijetkim slučajevima, nije uočen fizički dokaz abnormalnosti kod potomaka pacijenata liječenih lijekom Imuran.

Dokazano je da azatioprin i dogotalasno ultraljubičasto svjetlo imaju sinergistički klastogeni učinak kod pacijenata liječenih azatioprinom radi različitih oboljenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi preuranjenog poroda i male težine djeteta po rođenju kao posljedica majčine izloženosti azatioprinu, naročito u kombinaciji sa kortikosteroidima. Također su zabilježeni slučajevi spontanog pobačaja nakon bilo očeve bilo majčine izloženosti azatioprinu.

Leukopenija i/ili trombocitopenija su se javljale kod dijela novorođenčadi čije su majke koristile azatioprin tokom trudnoće. Savjetuje se dodatan oprez u nadziranju hematološkog statusa za vrijeme trudnoće.

Dojenje

U kolostrumu i mlijeku žena koje su primale azatioprin detektovan je 6-merkaptopurin. Dostupni podaci su pokazali da su nivoi izlučeni u mlijeko žena niski. Iz ograničenih dostupnih podataka, rizik za novorođenče/dojenče je malo vjerovatan ali ne može biti isključen.

Preporučuje se da žene koje primjenjuju azatioprin izbjegavaju dojenje osim ukoliko dobrobit nadvladava potencijalni rizik.

Ako se donese odluka da se doji, s obzirom da je 6-merkaptopurin jak imunosupresiv, dojena djeca se trebaju pažljivo pratiti za simptome imunosupresije, leukopenije, trombocitopenije, hepatotoksičnosti, pankreatitisa ili ostale simptome izloženosti 6-merkaptopurinu.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema podataka o uticaju azatioprina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Štetan efekat se ne može procijeniti na osnovu farmakologije ovog lijeka.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Za ovaj lijek nema savremene kliničke dokumentacije koja se može koristiti za utvrđivanje učestalosti neželjenih dejstava. Neželjena dejstva mogu varirati u učestalosti u zavisnosti od indikacije.

Najvažnija neželjena dejstva uključuju depresiju koštane srži, najčešće izraženu kao leukopenija, trombocitopenija ili anemija; virusne, gljivične i bakterijske infekcije; oštećenje jetre opasno po život; preosjetljivost, Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sljedeći model je korišten za određivanje učestalosti neželjenih dejstava:

Veoma često ($\geq 1/10$),

Često ($\geq 1/100$ i $<1/10$),

Manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$),

Rijetko ($\geq 1/10.000$ i $<1/1000$),

Veoma rijetko ($<1/10.000$),

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Veoma često	Virusne, gljivične i bakterijske infekcije kod primaoca organa koji primjenjuju azatioprin u kombinaciji sa drugim imunosupresivima
	Manje često	Virusne, gljivične i bakterijske infekcije kod ostalih grupa pacijenata
	Veoma rijetko	Prijavljeni su slučajevi infekcije JC virusom povezani sa PML nakon upotrebe azatioprina u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.4)
Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Neoplazme, uključujući limfoproliferativne poremećaje, rak kože (melanomski i nemelanomski), sarkomi (Kapošijev i ne-Kapošijev) i uterini cervikalni karcinom <i>in situ</i> , akutnu mijeloidnu leukemiju i mijelodisplaziju (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Hepatosplenički T-stanični limfom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Depresija funkcije koštane srži, leukopenija
	Često	Trombocitopenija
	Manje često	Anemija
	Rijetko	Agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastična anemija, eritroidna hipoplazija
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Reakcije preosjetljivosti
	Veoma rijetko	Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma rijetko	Reverzibilni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina
	Manje često	Pankreatitis
	Veoma rijetko	Kolitis, divertikulitis i perforacija crijeva zabilježeni su kod primaoca organa, a teža dijareja kod pacijenata sa

		upalnom bolešću crijeva
	Nepoznato	Sijaloadenitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Pelagra (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznato	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), Tremor
Hepato-bilijarni poremećaji	Manje često	Holestaza i holestaza u trudnoći
	Rijetko	Oštećenje jetre opasno po život
	Nepoznato	Portalna hipertenzija koja nije uzrokovana cirozom, portosinusoidalna vaskularna bolest
Nalazi	Manje često	Abnormalni testovi funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Alopecija
	Nepoznato	Sweet-ov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermataza), fotoosjetljivost

Opis izabranih neželjenih dejstava

Infekcije i infestacije

Pacijenti koji primaju azatioprin sam ili u kombinaciji sa drugim imunosupresivima, posebno kortikosteroidima, pokazali su povećanu podložnost virusnim, gljivičnim i bakterijskim infekcijama, uključujući ozbiljne ili atipične infekcije i reaktivaciju sa VZV, hepatitisom B i drugim infektivnim agensima (vidjeti dio 4.4).

Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Postoje rijetki izvještaji o akutnoj mijeloidnoj leukemiji i mijelodisplaziji (neke u vezi sa hromozomskim aberacijama).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Azatioprin se može dovesti u vezu sa dozom uzrokovanim, obično reverzibilnim, oštećenjem funkcije koštane srži, najčešće ispoljenom kao leukopenija, ali ponekad i kao anemija i trombocitopenija, a rijede sa agranulocitozom, pancitopenijom i aplastičnom anemijom. Ova stanja se mahom javljaju kod pacijenata sklonih mijelotoksičnosti, kao što su pacijenti sa nedostatkom TPMT i oboljenjem bubrega ili jetre, i kod pacijenata kojima nije smanjena doza azatioprina pri istovremenoj primjeni terapije alopurinola (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Vezano za terapiju azatioprinom javio se reverzibilni dozom-uzrokovani porast u srednjoj vrijednosti korpuskularnog volumena i porast u sadržaju hemoglobina u crvenim krvnim zrnima. Primijećene su i megaloblastične promjene koštane srži, ali su rijetki slučajevi teške megaloblastične anemije i eritroidne hipoplazije.

Poremećaji imunog sistema

Tokom terapije tabletama i injekcijama azatioprina povremeno je zabilježeno nekoliko različitih kliničkih sindroma, u vidu idiosinkratičnih manifestacija preosjetljivosti. Kliničke karakteristike uključuju opštu malaksalost, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, dijareju, groznicu, grčeve, egzantem, osip, erythema nodosum, vaskulitis, mialgiju, artralgiu, hipotenziju, disfunkciju srca, disfunkciju bubrega, disfunkciju jetre i holestazu (vidjeti dio Hepato-bilijarni poremećaji).

U mnogim slučajevima, ponovljena primjena je potvrdila vezu sa azatioprinom.

U većini slučajeva neodložna obustava primjene azatioprina i primjena cirkulatorne podrške su dovele do opravka.

Vrlo rijetko su prijavljeni i smrtni ishodi u čijoj pozadini leže druge osnovne bolesti.

Ukoliko se pojave reakcije preosjetljivosti, na individualnoj osnovi, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak terapije tabletama i injekcijama azatioprina.

Gastrointestinalni poremećaji

Kod određenih pacijenata se nakon prve primjene azatioprina javlja mučnina. Kod oralne primjene, mučninu je moguće ublažiti primjenom tableta nakon obroka. Međutim, primjena azatioprin tableta nakon obroka može umanjiti oralnu apsorpciju, stoga je potrebno razmotriti praćenje terapijske efikasnosti nakon ovog načina primjene (vidjeti dio 4.2, 4.5 i 5.2).

Ozbiljne komplikacije uključujući kolitis, divertikulitis i crijevnu perforaciju, zabilježene su kod primaoca organa pod imunosupresivnom terapijom. Ipak, etiologija nije jasno utvrđena, te visoke doze kortikosteroida mogu biti dijelom odgovorne za ove neželjene efekte. Teži oblik dijareje koja se javlja nakon ponovnog uvođenja lijeka zabilježen je kod pacijenata koji primaju azatioprin zbog upalne crijevne bolesti. Kod ovakvih pacijenata treba imati na umu mogućnost veze između pogoršanja simptoma i primjene lijeka.

Kod malog broja pacijenata na terapiji azatioprinom zabilježen je pankreatitis, naročito kod primaoca bubrega i oboljelih od upalne bolesti crijeva.

Hepatobilijarni poremećaji

Povremeno su zabilježene holestaza i smanjena funkcija jetre u vezi sa primjenom azatioprina i obično se povlače nakon prestanka terapije. Ovo može biti povezano sa simptomima reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio Poremećaji imunološkog sistema).

Rijetko, ali po život opasno oštećenje jetre je zabilježeno kod hronične terapije azatioprinom. Histološki nalazi obuhvataju sinusoidalnu dilataciju, peliosis hepatis, venookluzivna oboljenja i nodularnu regenerativnu hiperplaziju. U nekim slučajevima, prekid terapije azatioprinom je doveo do privremenog ili stalnog poboljšanja simptoma i histološkog nalaza jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Gubitak kose je zabilježen kod niza pacijenata na terapiji azatioprinom ili drugim imunosupresivima. U mnogim slučajevima se stanje popravilo iako je terapija nastavljena.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava kod djece jednaka kao kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Infekcije nepoznatog porijekla, ulceracije grla, modrice i krvarenje su glavni znaci predoziranja azatioprinom i nastaju zbog depresije koštane srži, koja može biti maksimalna nakon 9 do 14 dana. Ovi znaci se prije javljaju usljed hroničnog predoziranja nego nakon jednokratnog akutnog predoziranja. Zabilježen je slučaj pacijenta koji se predozirao jednokratnom dozom od 7,5 g azatioprina. Neposredni toksični efekt se manifestirao mučninom, povraćanjem i dijarejom, praćenim blagom leukopenijom i blagim poremećajima funkcije jetre. Oporavak je protekao bez komplikacija.

Terapija

Kako ne postoji specifičan antidot, potrebno je pažljivo praćenje krvne slike i sprovođenje opštih suportivnih mjera zajedno sa adekvatnom transfuzijom krvi ukoliko je potrebna. Aktivne mjere (kao što je primjena aktivnog uglja) možda neće biti efikasne kod predoziranja azatioprinom, osim u slučaju ako se procedura može poduzeti unutar 60 min od ingestije.

Dalja terapija predoziranja treba da bude kako je klinički indikovano ili sprovedena prema preporukama nacionalnog centra za kontrolu trovanja, ako postoji.

Nije poznata djelotvornost dijalize kod slučajeva predoziranja azatioprinom, iako je azatioprin dijelom moguće ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Terapijska grupa: antineoplastici i imunomodulatori, imunosupresivi, ostali imunosupresivi,
ATC kod: L04AX01

Mehanizam djelovanja

Azatioprin je prekursor (pro-drug) 6-merkaptopurina (6-MP). 6-MP je neaktivan ali djeluje kao purinski antagonist i zahtijeva preuzimanje od strane ćelije i intraćelijsku razgradnju do tioguaninskih nukleotida (TGN) za imunosupresiju. TGN i drugi metaboliti (npr. 6-metil-merkaptopurin ribonukleotid) inhibiraju *de novo* sintezu i interkonverziju purinskih nukleotida. TGN se takođe inkorporiraju u nukleinske kiseline i time doprinose imunosupresivnom efektu lijeka. Drugi potencijalni mehanizmi djelovanja azatioprina uključuju inhibiciju mnogih puteva u biosintezi nukleinskih kiselina, čime se sprječava proliferacija ćelija uključenih u određivanje i amplifikaciji imunog odgovora.

Zbog ovih mehanizama, terapijski efekat lijeka Imuran može biti vidljiv tek nakon nekoliko sedmica ili mjeseci.

Aktivnost metilnitroimidazolne grupe, metabolita azatioprina ali ne i 6-MP, nije sa sigurnošću definisana. Ipak, u nekoliko sistema se pokazalo da modifikuje aktivnost azatioprina u poređenju sa uticajem na 6-MP.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Azatioprin se dobro apsorpira nakon oralne primjene. Iako nema studija učinka uzimanja hrane na azatioprin, provedene su farmakokinetičke studije sa 6-merkaptopurinom koje su relevantne i za azatioprin. Srednja relativna bioraspoloživost 6-merkaptopurina bila je približno 27% niža nakon primjene sa hranom i mlijekom u usporedbi sa uzimanjem lijeka nakon noćnog gladovanja. 6-merkaptopurin nije stabilan u mlijeku zbog prisustva ksantin oksidaze (30% degradacija u toku 30 minuta) (vidjeti dio 4.2). Azatioprin se može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali bi pacijenti

trebali standardizirati način uzimanja lijeka. Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima (vidjeti dio 4.2).

Nakon oralne primjene [³⁵S]-azatioprina, maksimalna plazmatska radioaktivnost se javlja nakon 1-2 sata i opada sa poluživotom od 4-6 sati. Ovo nije procjena poluživota samog azatioprina, ali odražava eliminaciju iz plazme azatioprina i metabolita lijeka koji sadrže [³⁵S]. Kao posljedica brzog i opsežnog metabolizma azatioprina, samo dio radioaktivnosti izmjerene u plazmi sastoji se od nemetaboliziranog lijeka. Studije u kojima su određivane plazmatske koncentracije azatioprina i 6-merkaptopurina nakon intravenske primjene azatioprina, pokazale su da je srednje plazmatsko $T_{1/2}$ za azatioprin u opsegu od 6-28 minuta, a srednje plazmatsko $T_{1/2}$ za 6-merkaptopurin u opsegu od 38-114 minuta nakon i.v. primjene lijeka.

Azatioprin se uglavnom izlučuje kao 6-tiourična kiselina u urinu. 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol je također otkriven u urinu kao manji ekskretorni produkt. Ovo ukazuje da se azatioprin ne razlaže isključivo nukleofilnim napadom na 5-poziciji nitroimidazalnog prstena kako bi nastali 6-merkaptopurin i 1-metil-4-nitro-5-(S-glutation)imidazol. Mala količina lijeka se može razlagati između S atoma i purinskog prstena. Samo mala količina primjenjene doze azatioprina se izlučuje nemetabolizirana putem urina.

Biotransformacija

Tiopurin S-metil transferaza (TPMT)

Aktivnost TPMT je u inverznoj vezi sa koncentracijom tioguaninskih nukleotida nastalih iz 6-merkaptopurina u crvenim krvnim zrnima, gdje veća koncentracija tioguaninskih nukleotida dovodi do većeg smanjenja broja bijelih krvnih zrnaca i neutrofila. Pojedinci sa deficijencijom TPMT mogu imati vrlo visoke citotoksične koncentracije tioguaninskih nukleotida.

Genotipskim testiranjem može se utvrditi alelski model pacijenta. Trenutno, 3 alela- TPMT *2, TPMT*3A i TPMT*3C - su kod 95% pojedinaca zaslužni za smanjenu aktivnost TPMT. Otprilike 0,3% (1:300) pacijenata ima dva nefunkcionalna alela TPMT gena (homozigoti), i malu ili nemjerljivu enzimsku aktivnost. Otprilike 10% pacijenata ima jedan nefunkcionalan alel TPMT gena (heterozigoti), što dovodi do niske ili umjerene aktivnosti enzima dok 90% pacijenata ima normalnu TPMT aktivnost sa dva funkcionalna alela. Takođe postoji grupa od oko 2% pacijenata koji imaju izuzetno visoku TPMT aktivnost. Fenotipsko testiranje određuje nivo tiopurinskih nukleotida ili TPMT aktivnost u crvenim krvnim zrnima, što može biti informativno (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija - pretila djeca

U kliničkoj studiji sprovedenoj u SAD-u, 18 djece (starosti od 3 do 14 godina) je ravnomjerno podjeljeno u dvije grupe; odnos mase i visine ili iznad ili ispod 75-og percentila. Svako dijete je bilo na terapiji održavanja 6-merkaptopurinom i doza je preračunata na osnovu površine tijela. Srednja vrijednost AUC (0-∞) 6-merkaptopurina u grupi iznad 75-og percentila bila je 2,4 puta niža nego u grupi ispod 75-og percentila. Zbog toga treba razmotriti potrebu za višim dozama iz terapijskog opsega azatioprina kod prehranjene djece i pažljivo pratiti terapijski odgovor (vidjeti dio 4.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

U studijama sa azatioprinom nije uočena razlika u farmakokinetici 6-merkaptopurina između pacijenata sa uremijom i pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega. Obzirom da se malo zna o aktivnim metabolitima azatioprina kod oštećenja funkcije bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

Azatioprin i/ili njegovi metaboliti se eliminišu hemodijalizom, tako da se oko 45% radioaktivnih metabolita eliminiše za vrijeme 8-satne dijalize.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Studija sa azatioprinom je sprovedena u tri grupe pacijenata sa transplantacijom bubrega: grupa pacijenata bez oštećenja funkcije jetre, grupa sa oštećenjem funkcije jetre (ali bez ciroze) i grupa sa oštećenjem funkcije jetre i cirozom. Studija je pokazala da je izloženost 6-merkaptopurinu bila 1,6 puta veća kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (ali bez ciroze) i 6 puta veća kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i cirozom, u poređenju sa pacijentima bez oštećenja funkcije jetre. Zbog navedenog, treba uzeti u obzir smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teratogenost

Studija na gravidnim pacovima, miševima i zečevima kojima je primjenjivan azatioprin u dozi od 5-15 mg/kg tjelesne mase/dnevno tokom perioda organogeneze je pokazala različit stepen abnormalnosti fetusa. Teratogenost je bila evidentna kod zečeva pri dozi 10 mg/kg tjelesne mase/dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza monohidrat

Kukuruzni skrob

Preželatizovani skrob

Stearinska kiselina

Magnezijum stearat

Film omotač:

Hipromeloza

Makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina

Otisnut na pakovanju.

Lijek ne upotrebljavati nakon isteka roka trajanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25 °C, zaštićen od svjetlosti.

Lijek čuvati van dohvata djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bijela neprozirna PVC/aluminijumska folija blister pakovanje sa 100 tableta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Sigurno rukovanje

Ljekari koji dolaze u kontakt sa neobloženim tabletama azatioprina treba da poštuju smjernice za rukovanje sa citotoksičnim lijekovima prema lokalnim preporukama ili smjernicama.

Pod uslovom da je film koji oblaže tabletu neoštećen, nema rizika pri rukovanju sa obloženim tabletama azatioprina.

Film tablete azatioprina se ne smiju dijeliti da bi omotač ostao intaktan, tako da nema zahtjeva za dodatnim mjerama opreza pri rukovanju.

Odlaganje

Azatioprin tablete treba odložiti prema lokalnim zahtjevima za uništavanje opasnih supstanci.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

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

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto šuštanja lijeka u promet):

Excella GmbH & Co. KG
Nurnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Njemačka
ili

Aspen Bad Oldesole GmbH
Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesole, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Clinres farmacija d.o.o.
Alipašina 29, 71000 Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-5739/25 od 12.06.2026.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.06.2026.