

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imuran, 25 mg, tabletki powlekane
Imuran, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera odpowiednio 25 mg lub 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana 25 mg zawiera 37 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki powlekana 50 mg zawiera 74 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Imuran, 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie pomarańczowej, oznaczone napisem „IM 2”.

Imuran, 50 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie żółtej, oznaczone napisem „IM 5”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azatiopryna jest stosowana jako antymetabolit o właściwościach immunosupresyjnych w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (zwykle kortykosteroidami) i innymi metodami leczenia wpływającymi na odpowiedź układu odpornościowego. Działanie lecznicze azatiopryny może ujawnić się dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania i może obejmować efekt oszczędzania steroidów, tym samym zmniejszając toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek i długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.

Azatiopryna, w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi oraz metodami leczenia jest wskazana w celu wydłużenia czasu przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba. Zmniejsza również zapotrzebowanie na kortykosteroidy u biorców przeszczepu nerki.

Azatiopryna jest wskazana w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.

Azatiopryna, w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi produktami leczniczymi i metodami leczenia, była stosowana przynosząc korzyść kliniczną (która może obejmować zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania kortykosteroidów) u części pacjentów z:

- ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów,
- toczniem rumieniowatym układowym,

- zapaleniem skórno-mięśniowym i zapaleniem wielomięśniowym,
- autoimmunologicznym przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby,
- pęcherzycą zwykłą,
- guzkowym zapaleniem tętnic,
- autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną,
- przewlekłą oporną samoistną plamicą małopłytkową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować produktu doustnie, azatioprynę można podawać tylko dożylnie. Jednak, gdy tylko podanie doustne stanie się możliwe, należy zaprzestać podawania dożylnego.

W celu zapoznania się z doświadczeniem klinicznym w poszczególnych wskazaniach należy skorzystać z odpowiedniej literatury specjalistycznej.

Populacje

Dorośli

Przeszczepienie narządów

W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego, w pierwszym dniu leczenia można podać dawkę do 5 mg/kg mc. na dobę.

Dawka podtrzymująca powinna wynosić od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Należy ją dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.

Doświadczenie wskazuje, że ze względu na niebezpieczeństwo odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić stale, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.

Inne wskazania

Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Dawkę należy dostosować w ramach tego zakresu, w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej.

Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania azatiopryny. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, w tym tolerancji hematologicznej.

Dzieci i młodzież

Przeszczepienie narządów

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych (patrz punkt 4.2 „Dorośli – Przeszczepienie narządów”).

Inne wskazania

Dawkowanie u dzieci jest takie same jak u osób dorosłych (patrz punkt 4.2 „Dorośli – Inne wskazania”).

Dzieci z nadwagą

Dzieci, u których stwierdzono nadwagę, mogą wymagać podawania dawek z górnej granicy zalecanego zakresu dawek i dlatego zaleca się ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie dotyczące stosowania azatiopryny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Wprawdzie dostępne dane nie wykazują, aby u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały częściej niż u innych pacjentów leczonych azatiopryną, ale zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz rozważenie zmniejszenia dawki w razie zaburzenia czynności tych narządów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ nie badano farmakokinetyki azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów. Ponieważ zaburzenie czynności nerek może powodować zmniejszenie szybkości eliminacji azatiopryny i jej metabolitów, należy rozważyć zmniejszenie początkowych dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych zależnych od dawki (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, dlatego nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów. Zaburzenie czynności wątroby może powodować zmniejszenie szybkości eliminacji azatiopryny i jej metabolitów, dlatego należy rozważyć zmniejszenie początkowych dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych zależnych od dawki (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Pacjenci z niedoborem S-metylotransferazy tiopuryny (ang. thiopurine methyltransferase, TPMT)

U pacjentów z dziedzicznym brakiem lub małą aktywnością S-metylotransferazy tiopuryny, ryzyko ciężkiego działania toksycznego azatiopryny podawanej w konwencjonalnych dawkach jest większe i zwykle wymaga to znacznego zmniejszenia dawki. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z homozygotycznym niedoborem (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Większość pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT może tolerować azatioprynę w zalecanych dawkach, ale niektórzy mogą wymagać zmniejszenia dawki. Dostępne są testy do oznaczania genotypu i fenotypu TPMT (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 występuje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności azatiopryny (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem azatiopryny należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ściśle monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W przypadku jednoczesnego stosowania azatiopryny i inhibitorów oksydazy ksantynowej, takich jak allopurynol, niezbędne jest podawanie tylko 25% zwykle stosowanej dawki azatiopryny, ponieważ allopurynol zmniejsza szybkość katabolizmu azatiopryny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Azatiopryna może być przyjmowana z jedzeniem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Niektórzy pacjenci odczuwają nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Przyjmowanie tabletek po posiłkach wydaje się łagodzić nudności występujące po podaniu doustnym. Jednakże, podawanie tabletek azatiopryny po posiłkach może zmniejszać wchłanianie po podaniu doustnym, dlatego należy rozważyć monitorowanie skuteczności terapeutycznej po podaniu azatiopryny w ten sposób (patrz punkt 4.8).

Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi (patrz punkt 4.5). Azatiopryna powinna być przyjmowana co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po spożyciu mleka lub produktów mlecznych (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na azatioprynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę stanowi ostrzeżenie dla lekarza przed prawdopodobną nadwrażliwością na azatioprynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe organizmy może spowodować zakażenie u gospodarzy mających obniżoną odporność. Dlatego zaleca się, aby pacjenci nie otrzymywali szczepionek zawierających żywe drobnoustroje przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania rybawiryny i azatiopryny. Rybawiryna może zmniejszać skuteczność i zwiększać toksyczność azatiopryny (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie

Istnieją potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem azatiopryny. Produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy możliwe jest odpowiednie monitorowanie działań toksycznych przez cały okres leczenia.

Należy szczególnie uważnie monitorować odpowiedź hematologiczną i zmniejszyć dawkę podtrzymującą do możliwie najmniejszej dawki koniecznej do uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Podczas pierwszych 8 tygodni leczenia wskazane jest wykonywanie pełnego badania morfologii krwi wraz z oznaczaniem liczby płytek raz w tygodniu, a nawet częściej, jeśli podaje się duże dawki produktu leczniczego oraz w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, ale zaleca się, aby pełne badanie morfologii krwi wykonywać co miesiąc lub nie rzadziej niż raz na 3 miesiące.

Przy pierwszych objawach nieprawidłowego zmniejszenia liczby krwinek należy niezwłocznie przerwać leczenie, ponieważ liczba leukocytów i płytek może nadal zmniejszać się po przerwaniu leczenia.

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, wybroczyn bez znanych przyczyn, krwawień lub innych objawów mielosupresji. Supresja szpiku kostnego jest odwracalna, jeśli podawanie azatiopryny zostanie wstrzymane wystarczająco wcześnie.

Azatiopryna ma działanie hepatotoksyczne dlatego podczas leczenia należy rutynowo kontrolować czynność wątroby. Częstsze kontrole mogą być wskazane u osób z uprzednio istniejącą chorobą wątroby lub otrzymujących inne produkty lecznicze o działaniu hepatotoksycznym. Należy poinformować pacjenta o konieczności odstawienia azatiopryny natychmiast po wystąpieniu objawów żółtaczki.

W związku z leczeniem azatiopryną sporadycznie zgłaszano występowanie cholestazy ciążowej (patrz punkt 4.6). W przypadku wystąpienia cholestazy ciążowej konieczne jest przeprowadzenie oceny indywidualnie dla każdej pacjentki, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (możliwe przerwanie stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenie dawki).

S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

Osoby z dziedzicznym niedoborem enzymu S-metylotransferazy tiopuryny (TPMT) mogą być bardziej wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na gwałtowne zahamowanie

czynności szpiku kostnego po rozpoczęciu leczenia azatiopryną. Działanie mielosupresyjne może być nasilone przez jednoczesne stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność TPMT, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Ponadto istnieją doniesienia o możliwym związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i mielodysplazją u pacjentów otrzymujących 6-merkaptopurynę (czynny metabolit azatiopryny) razem z innymi produktami leczniczymi cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8). Niektóre laboratoria oferują oznaczanie niedoboru TPMT, nie wykazano jednak by za pomocą takich badań można było zidentyfikować wszystkich pacjentów z ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej. Może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny, jeśli jest stosowana jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których głównym lub wtórnym działaniem toksycznym jest mielosupresja (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności azatiopryny, takiej jak wczesna leukopenia i łysienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia latynoskiego, 0,2% u Europejczyków i 0% osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Nadwrażliwość

Pacjenci, u których podejrzewano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na 6-merkaptopurynę, nie powinni otrzymywać azatiopryny pro-lekowej, i na odwrót, chyba że nadwrażliwość na produkt leczniczy, który ją wywołuje została potwierdzona u pacjenta w testach alergologicznych oraz wynik testu był negatywny w przypadku innego produktu leczniczego.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania azatiopryny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów i uważnie kontrolować odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Zespół Lescha-Nyhana

Ograniczone dane wskazują na brak skuteczności azatiopryny u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Ze względu na zaburzony metabolizm nie zaleca się stosowania azatiopryny u tych pacjentów.

Mutagenność

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych azatiopryną wykazano nieprawidłowości chromosomalne. Trudno jest ustalić rolę azatiopryny w rozwoju tych zmian.

Nieprawidłowości chromosomalne, które ustępują z czasem, wykazano w limfocytach potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami, nie obserwowano u nich widocznych wad fizycznych spowodowanych tymi nieprawidłowościami (patrz punkt 4.6).

Wykazano synergiczne klastogenne działanie azatiopryny i długofalowego światła ultrafioletowego u pacjentów otrzymujących azatioprynę w leczeniu szeregu zaburzeń.

Rakotwórczość

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i non-Kaposi) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zaburzenia limfoproliferacyjnego.

Z tego względu należy zachować ostrożność stosując schemat leczenia zawierający kilka produktów leczniczych immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) ponieważ może to prowadzić do zaburzeń limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie jednocześnie podawanych produktów leczniczych immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Pacjenci otrzymujący kilka produktów leczniczych immunosupresyjnych mogą być narażeni na zwiększoną immunosupresję, dlatego takie leczenie powinno być prowadzone z zastosowaniem najmniejszych skutecznych dawek.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV a pacjenci powinni nosić odzież chroniącą skórę oraz stosować kremy o wysokim współczynniku ochrony.

Zgłaszano przypadki hepatosplenicznego chłoniaka T-komórkowego podczas stosowania azatiopryny w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami TNF lub innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi. Chociaż większość zgłoszonych przypadków wystąpiła w populacji pacjentów z IBD, zdarzały się również przypadki poza tą populacją (patrz punkt 4.8).

Zespół aktywacji makrofagów

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD), przy czym stosowanie azatiopryny może być związane ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wyzwalające MAS.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podawanie analogów puryny, azatiopryny i merkaptopuryny, może wpływać na szlak niacyny, a to może prowadzić do niedoboru kwasu nikotynowego (pelagry). Zgłaszano kilka takich przypadków podczas stosowania azatiopryny, szczególnie u pacjentów z chorobą zapalną jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Należy rozważyć rozpoznanie pelagry u pacjenta, u którego występuje miejscowa wysypka barwnikowa (zapalenie skóry), zapalenie żołądka i jelit (biegunka) lub deficyty neurologiczne, w tym zaburzenie funkcji poznawczych (demencja). Należy rozpocząć odpowiednią opiekę medyczną z suplementacją niacyny/nikotynamidu i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania azatiopryny.

Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz również punkt 4.8.)

Stosowanie produktów leczniczych immunosupresyjnych może zaostrzyć przebieg zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus*, VZV). Należy zachować ostrożność, zwłaszcza w następujących przypadkach:

Przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lekarz powinien upewnić się, czy pacjent przebył zakażenie VZV. Do ustalenia wcześniejszej ekspozycji przydatne mogą być badania serologiczne. Pacjenci, którzy nigdy nie byli narażeni na VZV powinni unikać kontaktu z osobami z ospą wietrzną lub półpaścem. Jeśli pacjent był narażony na VZV, należy go otoczyć szczególną opieką, aby uniknąć rozwinięcia się ospy wietrznej lub półpaśca. Należy także rozważyć bierną immunizację przez podanie immunoglobuliny (*Varicella Zoster Immunoglobulin*, VZIG).

Jeżeli pacjent jest zakażony VZV, należy zastosować odpowiednie postępowanie, które może obejmować leczenie przeciwwirusowe i wspomagające.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML)

PML, zakażenie oportunistyczne wywołane wirusem JC, zgłaszano u pacjentów otrzymujących azatioprynę jednocześnie z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi. Leczenie

immunosupresyjne należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych wskazujących na PML oraz należy podjąć odpowiednie działania w celu ustalenia rozpoznania (patrz punkt 4.8).

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (patrz punkt 4.8)

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B [definiowani jako pacjenci z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) przez ponad sześć miesięcy], lub pacjenci z udokumentowanym wcześniej zakażeniem wirusem HBV, którzy otrzymują produkty lecznicze immunosupresyjne znajdują się grupie ryzyka reaktywacji replikacji wirusa HBV, z bezobjawowym wzrostem poziomu HBV DNA w surowicy i aktywności ALT. Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne, w tym leczenie profilaktyczne doustnymi produktami leczniczymi przeciw HBV.

Leki zwiotczające

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków zwiotczających, takich jak: atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium (znana również jako sukcyntylocholina) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pokarm, mleko i produkty mleczne

Przyjmowanie azatiopryny z pokarmem może nieznacznie zmniejszyć ekspozycję ogólnoustrojową, ale jest mało prawdopodobne, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.8). Dlatego, azatioprynę można przyjmować z posiłkiem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi, ponieważ zawierają one oksydazę ksantynową, enzym metabolizujący 6-merkaptopurynę, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia 6-merkaptopuryny w osoczu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Szczepionki

Aktywność immunosupresyjna azatiopryny może wywołać nietypową i potencjalnie szkodliwą dla pacjenta reakcję na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Dlatego u pacjentów nie należy stosować „żywych” szczepionek przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.4).

Prawdopodobne jest osłabienie odpowiedzi na szczepionki inaktywowane i taką reakcję na szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B obserwowano u pacjentów leczonych azatiopryną w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Niewielkie badanie kliniczne wykazało, że azatiopryna w standardowych dawkach leczniczych nie ma niekorzystnego wpływu na odpowiedź organizmu na poliwalentną szczepionkę przeciw zakażeniom wywołanym przez dwoinki zapalenia płuc. Oceniono to na podstawie średniego miana swoistych przeciwciał przeciw otoczce.

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na azatioprynę

Rybawiryna

Rybawiryna hamuje aktywność enzymu dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH), prowadząc do mniejszego wytwarzania aktywnych nukleotydów 6-tioguaniny. Zgłaszano występowanie ciężkiej mielosupresji po jednoczesnym podawaniu azatiopryny i rybawiryny, dlatego nie należy stosować leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Cytostatyki i (lub) produkty lecznicze hamujące czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.4)

Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania cytostatyków lub produktów leczniczych mogących mieć działanie mielosupresyjne, takich jak penicylamina. Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych na skutek interakcji azatiopryny z trimetoprimem/sulfametoksazolem.

Donoszono również o możliwości wystąpienia zaburzeń hematologicznych na skutek jednoczesnego stosowania azatiopryny i inhibitorów ACE.

Istnieją sugestie, że cymetydyna i indometacyna mogą działać mielosupresyjnie, a działanie to może być nasilone przez jednoczesne stosowanie azatiopryny.

Allopurynol, oksypurynol, tiopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co ogranicza przekształcanie biologicznie aktywnego kwasu 6-tioinozynowego do biologicznie nieaktywnego kwasu 6-tiomoczowego.

W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu, oksypurynolu i (lub) tiopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 25% zwykłej dawki (patrz punkt 4.2).

Na podstawie danych nieklinicznych uważa się, że inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać działanie azatiopryny, co prawdopodobnie prowadzi do nasilenia supresji szpiku kostnego. Jednoczesne podawanie nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane do określenia odpowiedniego zmniejszenia dawki azatiopryny.

Aminosalicylany

Wykazano w warunkach *in vitro* i *in vivo*, że pochodne aminosalicylanów (np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna) hamują aktywność TPMT. Dlatego może być konieczne rozważenie zastosowania mniejszych dawek azatiopryny w przypadku jednoczesnego podawania z pochodnymi aminosalicylanów (patrz również punkt 4.4).

Metotreksat

Metotreksat podawany doustnie w dawce 20 mg/m² pc. zwiększał wartość AUC 6-merkaptopuryny o około 31% a metotreksat podawany dożylnie w dawkach 2 mg/m² pc. lub 5 mg/m² pc. zwiększał wartość AUC 6-merkaptopuryny odpowiednio o 69% i 93%.

Infliksymab

Obserwowano interakcję azatiopryny z infliksymabem. U pacjentów otrzymujących azatioprynę wystąpiło przemijające zwiększenie stężenia 6-TGN (nukleotydu 6-tioguaniny, czynnego metabolitu azatiopryny) oraz zmniejszenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po infuzji infliksymabu; zmiany te ustępowały po upływie 3 miesięcy

Leki zwiotczające

Dane kliniczne wskazują, że azatiopryna osłabia działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dane doświadczalne potwierdzają, że azatiopryna znosi blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki niedepolaryzujące, i wykazały, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki depolaryzujące (patrz punkt 4.4).

Wpływ azatiopryny na inne produkty lecznicze

Leki przeciwzakrzepowe

Opisano przypadki zahamowania przeciwzakrzepowego działania warfaryny i acenokumarolu podawanych jednocześnie z azatiopryną, dlatego konieczne może być zastosowanie większych dawek produktu leczniczego przeciwzakrzepowego. Zaleca się, aby podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych przeciwzakrzepowych i azatiopryny ściśle kontrolować parametry krzepnięcia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Specyficzny wpływ stosowania azatiopryny na płodność u ludzi nie jest znany.

Ciąża

Wykazano, że azatiopryna i jej metabolity przenikają w znaczących ilościach przez łożysko i płyn owodniowy od matki do płodu.

Azatiopryny nie należy stosować u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę w najbliższej przyszłości bez dokładnej oceny ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia.

Dowody na teratogenne działanie azatiopryny u ludzi są niejednoznaczne. Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, gdy którykolwiek z partnerów otrzymuje azatioprynę.

Sporadycznie zgłaszano występowanie cholestazy ciążowej w związku z leczeniem azatiopryną. Wczesne rozpoznanie i przerwanie leczenia azatiopryną może zminimalizować wpływ na płód. Jednak w przypadku potwierdzenia cholestazy ciążowej należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści dla matki względem wpływu na płód (patrz punkt 4.4).

Mutagenność

Nieprawidłowości chromosomalne, które ustępują z czasem, wykazano w limfocytach potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami, nie obserwowano u nich widocznych wad fizycznych spowodowanych tymi nieprawidłowościami (patrz punkt 4.6). Wykazano synergiczne klastogenne działanie azatiopryny i długofalowego światła ultrafioletowego u pacjentów otrzymujących azatioprynę w leczeniu szeregu zaburzeń (patrz punkt 4.4).

Opisywano przypadki porodów przedwczesnych i urodzeń noworodków z małą masą urodzeniową przez matki przyjmujące azatioprynę, szczególnie w połączeniu z kortykosteroidami. Zgłaszano również przypadki poronień samoistnych w sytuacjach, kiedy matka lub ojciec przyjmowali azatioprynę.

U części noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę podczas ciąży, odnotowano wystąpienie leukopenii i (lub) małopłytkowości. Należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie morfologii krwi u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

W sianie i mleku kobiet leczonych azatiopryną wykryto 6-merkaptopurynę. Dostępne dane wykazały, że 6-merkaptopuryna przenika do mleka ludzkiego w małych ilościach. Z ograniczonych dostępnych danych wynika, że ryzyko dla noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią jest małe, ale nie można go wykluczyć.

Kobiety przyjmujące azatioprynę nie powinny karmić piersią, chyba że spodziewane korzyści z karmienia piersią dla dziecka przewyższają potencjalne ryzyko.

W przypadku podjęcia decyzji o karmieniu piersią oraz biorąc pod uwagę, że 6-merkaptopuryna jest silnym produktem leczniczym immunosupresyjnym, należy ściśle monitorować niemowlę karmione piersią w celu wykrycia objawów immunosupresji, leukopenii, trombocytopenii, hepatotoksyczności, zapalenia trzustki lub innych objawów ekspozycji na 6-merkaptopurynę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Na podstawie właściwości farmakologicznych azatiopryny nie przewiduje się niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na wykonywanie tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dla tego produktu leczniczego nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Działania niepożądane mogą różnić się częstością występowania w zależności od wskazania.

Najważniejsze działania niepożądane obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego, co objawia się najczęściej jako leukopenia, małopłytkowość lub niedokrwistość; wirusowe, grzybicze i bakteryjne zakażenia; zagrażające życiu uszkodzenie wątroby; nadwrażliwość, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$

Bardzo rzadko ($<1/10\,000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po przeszczepach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi
	Niezbyt często	Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów
	Bardzo rzadko	Zgłaszano przypadki PML związane z wirusem JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.4)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwory, w tym zaburzenia limfoproliferacyjne, nowotwory skóry (czerniak i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi) oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i> , ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja (patrz punkt 4.4)
	Nieznana	Hepatospleniczny chłoniak T-komórkowy (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego
	Często	Małopłytkowość
	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwono krwinkowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Przemijające śródmiąższowe zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki.
	Rzadko	Zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z chorobą zapalną jelit (IBD)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Pelagra (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zastój żółci i cholestaza ciężowa
	Rzadko	Zagrażające życiu uszkodzenie wątroby
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Łysienie
	Nieznana	Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweet'a), nadwrażliwość na światło

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi, zwłaszcza kortykosteroidami, wykazano większą podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, w tym ciężkie i atypowe zakażenia, a także oraz ponowną aktywację zakażenia wirusem VZV, wirusem zapalenia wątroby typu B i innych czynników zakaźnych (patrz punkt 4.4).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko zgłaszano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre związane z aberracjami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Podczas stosowania azatiopryny może wystąpić zależne od dawki, zwykle przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy również niedokrwistością i małopłytkowością, a w rzadkich przypadkach agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak: osoby z niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT), zaburzeniem czynności nerek lub wątroby oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek azatiopryny podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu.

Począs stosowania azatiopryny obserwowano odwracalny, zależny od dawki wzrost średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Obserwowano również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występują rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Opisywano nieliczne przypadki wystąpienia kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu azatiopryny, które wydają się być spowodowane indywidualnymi reakcjami nadwrażliwości. Objawy kliniczne obejmują: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wykwity skórne, wysypkę, rumień guzowaty, zapalenie naczyń, bóle mięśni i stawów, niedociśnienie tętnicze krwi, zaburzenie czynności nerek, zaburzenie czynności wątroby i zastój żółci (patrz: Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych).

W wielu przypadkach ponowne podanie azatiopryny potwierdziło związek tych objawów z produktem leczniczym.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz w razie konieczności, wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowało ustąpienie objawów.

Bardzo rzadko opisywano przypadki zakończone zgonem, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na azatioprynę, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania produktu leczniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Można temu zapobiec podając tabletki po posiłkach. Jednakże podawanie azatiopryny w tabletkach po posiłkach może zmniejszać wchłanianie po podaniu doustnym, dlatego należy rozważyć monitorowanie skuteczności terapeutycznej po podaniu azatiopryny w ten sposób (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.2).

U pacjentów po przeszczepieniu narządów leczonych immunosupresyjnie odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenie jelita grubego i uchyłków oraz perforację jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki kortykosteroidów. U pacjentów azatiopryną z powodu choroby zapalnej jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu produktu leczniczego. Podczas leczenia takich pacjentów, należy mieć na uwadze możliwość zaostrzenia objawów przez produkt leczniczy.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych azatiopryną odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz pacjentów z zapalną chorobą jelit.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W nielicznych przypadkach, w związku ze stosowaniem azatiopryny, odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po jej odstawieniu. Objawy te mogą być związane z reakcją nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, odnotowano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyń, obecność licznych jamek z krwią, chorobę zarostową żył wątrobowych oraz guzkowy przerost regeneracyjny wątroby. W niektórych przypadkach, odstawienie azatiopryny powodowało tymczasowe lub stałe ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi produktami leczniczymi immunosupresyjnymi opisywano przypadki łysienia. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie pomimo kontynuowania leczenia.

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zakażenia nieznanego pochodzenia, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienia są głównymi objawami przedawkowania azatiopryny i wynikają z hamującego działania produktu leczniczego na szpik kostny, które może osiągnąć największe stężenie po 9-14 dniach. Wystąpienie powyższych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym niż po przyjęciu pojedynczej, dużej dawki produktu leczniczego. Istnieje doniesienie o przypadku jednorazowego zażycia 7,5 g azatiopryny. Bezpośrednio po przyjęciu produktu leczniczego wystąpiły nudności, wymioty i biegunka, później odnotowano nieznaczłą leukopenię i niewielkie zmiany czynności wątroby. W trakcie powrotu do zdrowia nie wystąpiły inne komplikacje.

Leczenie

Ponieważ nie ma swoistej odtrutki, należy ściśle monitorować liczbę krwinek i w razie potrzeby wdrożyć ogólne działania podtrzymujące czynności życiowe, razem z odpowiednią transfuzją krwi. Aktywne działania (takie jak zastosowanie węgla aktywowanego) mogą nie być skuteczne w przypadku przedawkowania azatiopryny, chyba że zabieg można przeprowadzić w ciągu 60 minut od spożycia.

Dalsze postępowanie powinno być zgodne z zaleceniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum ds. zatruc, jeśli jest dostępne.

Wartość dializy u pacjentów po przedawkowaniu azatiopryny nie jest znana, chociaż azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Leki immunosupresyjne. Inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX01

Mechanizm działania

Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jako antagonist puryn i wymaga wychwytu komórkowego i anabolizmu wewnątrzkomórkowego do nukleotydów tioguaniny w celu immunosupresji. Nukleotydy tioguaniny i ich metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-mekaptopuryny) hamują *de novo* syntezę puryn i przemiany wzajemne nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są również włączane do kwasów nukleinowych i przyczynia się to do działania immunosupresyjnego leku. Inne potencjalne mechanizmy działania azatiopryny obejmują następujące mechanizmy:

- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne produktu leczniczego widoczne jest dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Aktywność komponenty metylnitroimidazolowej, pochodnej azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została wyraźnie ustalona. Jednak w różnych układach wydaje się, że modyfikuje aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azatiopryny jest dobrze wchłaniana. Chociaż brak jest badań wpływu pokarmu na azatioprynę, przeprowadzono badania farmakokinetyczne 6-MP, które są odpowiednie dla azatiopryny. Średnia względna dostępność biologiczna 6-MP wynosiła około 26% mniej po podaniu z jedzeniem i mlekiem w porównaniu z poszczeniem nocnym. 6-MP nie jest stabilna w mleku ze względu na obecność oksydazy ksantynowej (30% rozkład w ciągu 30 minut) (patrz punkt 4.2). Azatioprynę należy przyjmować z posiłkiem lub na pusty żołądek, ale pacjenci powinni stosować jedną metodę przyjmowania produktu leczniczego. Dawki nie należy przyjmować z mlekiem lub produktami mlecznymi (patrz punkt 4.2).

Po podaniu doustnym azatiopryny znakowanej ^{35}S , maksymalna radioaktywność w osoczu występuje po 1-2 godzinach i rozpada się z okresem półtrwania wynoszącym 4-6 godzin. Nie jest to oszacowanie okresu półtrwania samej azatiopryny, ale odzwierciedla eliminację azatiopryny i metabolitów produktu leczniczego zawierających [^{35}S] z osocza. W wyniku szybkiego i zwiększonego metabolizmu azatiopryny, tylko ułamek radioaktywności mierzonej w osoczu składa się z produktu leczniczego niezmetabolizowanego. Badania, w których stężenie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w osoczu zostały określone po dożylnym podaniu azatiopryny, oszacowały średnią wartość $t_{1/2}$ w osoczu dla azatiopryny na 6-28 minut, a średnia $t_{1/2}$ w osoczu 6-merkaptopuryny mieści się w zakresie 38-114-minut po podaniu dożylnym produktu leczniczego.

Azatiopryna jest głównie wydalana w postaci kwasu 6-tiomoczowego z moczem. 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazol został również wykryty w moczu jako produkt wydalany w niewielkim stopniu. To wskazywałoby na to, że azatiopryna jest wyłącznie rozszczepiona w wyniku substytucji nukleofilowej do pierścienia nitroimidazolowego w pozycji 5 w celu wytworzenia 6-merkaptopuryny i 1-metylo-4-nitro-5- (S-glutationinylo) imidazolu. Niewielką część produktu leczniczego można rozszczepić między atomem S i pierścieniem purynowym. Jedynie niewielka ilość podanej dawki azatiopryny jest wydalana w postaci niezmetabolizowanej z moczem.

Metabolizm

S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

Aktywność TPMT jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia w erytrocytach nukleotydu tioguaniny, pochodnej 6-MP, co prowadzi do większego zmniejszenia liczby białych krwinek i neutrofilów. U osób z niedoborem TPMT stwierdza się bardzo duże stężenia cytotoksycznego nukleotydu tioguaniny.

Oznaczanie genotypu może określić wzór alleli pacjenta. Obecnie 3 allele—TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C—występują u około 95% osób ze zmniejszoną aktywnością TPMT. Około 0,3% (1:300) pacjentów ma dwa niefunkcjonalne allele (niedobór homozygotyczny) genu TPMT i niewielką lub niewykrywalną aktywność enzymu. Około 10% pacjentów ma jeden niefunkcjonalny allel TPMT (niedobór heterozygotyczny), co jest przyczyną małej lub umiarkowanej aktywności TPMT, a 90% osób ma dwa funkcjonalne allele i prawidłową aktywność TPMT. Może również istnieć grupa około 2% osób z bardzo dużą aktywnością TPMT. Testowanie fenotypu określa poziom nukleotydów tiopurynowych lub aktywność TPMT w krwinkach czerwonych i może być źródłem ważnych informacji (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Populacja pediatryczna - Dzieci z nadwagą

W amerykańskim badaniu klinicznym, 18 dzieci (w wieku 3-14 lat) podzielono równo na dwie grupy; ze stosunkiem wagi do wzrostu powyżej lub poniżej 75. percentyla. Wszystkie dzieci otrzymywały leczenie podtrzymujące 6-MP, a dawkowanie obliczono na podstawie powierzchni ciała. Średnie wartość AUC (0-∞) 6-MP w grupie powyżej 75. percentyla była 2,4 razy mniejsza niż w grupie poniżej 75. percentyla. Z tego powodu, dzieci z nadwagą mogą wymagać dawek azatiopryny

z górnego zakresu dawkowania i zalecane jest ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Badania z azatiopryną nie wykazały, aby farmakokinetyka 6-MP różniła się u pacjentów z mocznicą w porównaniu z pacjentami po przeszczepie nerki. Ponieważ niewiele wiadomo o czynnych metabolitach azatiopryny w zaburzeniu czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Azatiopryna i (lub) jej metabolity są usuwane metodą hemodializy. Ośmiogodzinna dializa usuwa około 45% radioaktywnych metabolitów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Badanie z zastosowaniem azatiopryny przeprowadzono w trzech grupach pacjentów po przeszczepieniu nerki: bez choroby wątroby, z zaburzeniem czynności wątroby (ale nie z marskością) oraz zaburzeniem czynności wątroby i marskością. Badanie wykazało, że ekspozycja na 6-merkaptopurynę była 1,6 razy większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (ale bez marskości) i 6 razy większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i marskością w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby. Dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Teratogenność

Badania na ciężarnych szczurach, myszach i królikach, które otrzymywały azatioprynę w dawkach od 5 do 15 mg/kg mc. na dobę przez cały okres organogenezy wykazywały występowanie wad wrodzonych płodów o różnym stopniu nasilenia.

Działanie teratogenne obserwowano również u królików po podaniu dawki 10 mg/kg mc. na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Imuran, 25 mg, tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian
Kwas stearynowy

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Imuran, 50 mg, tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Magnezu stearynian
Kwas stearynowy

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al w tekturowym pudełku (100 szt. - 4 blistry po 25 sztuk).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Imuran

Bezpieczne postępowanie z produktem leczniczym

Pracownicy służby zdrowia, którzy obchodzą się z niepowlekаныmi tabletkami azatiopryny, powinni przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi zgodnie z obowiązującymi lokalnymi zaleceniami i (lub) przepisami.

Kontakt z tabletkami powlekanyymi zawierającymi azatioprynę nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem, że zewnętrzna warstwa powlekająca nie została naruszona.

Tabletek powlekanych azatiopryny nie należy dzielić i kontakt z nimi nie wymaga zachowania żadnych specjalnych środków ostrożności pod warunkiem, że zewnętrzna warstwa powlekająca nie została naruszona.

Usuwanie

Tabletki azatiopryny należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania substancji niebezpiecznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Imuran, 25 mg, tabletki powlekane: R/1442
Imuran, 50 mg, tabletki powlekane: R/2778

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Imuran, 25 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1993.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2010.

Imuran, 50 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 stycznia 1993.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 stycznia 2010.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2023