

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Imuran 50 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg djelatne tvari azatioprina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 74 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom "IM 5", promjera 7 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Azatioprin se primjenjuje kao imunosupresivni antimetabolit ili u monoterapiji ili, što je češće, u kombinaciji s drugim lijekovima (obično kortikosteroidima) i postupcima koji utječu na imuni odgovor organizma. Učinak liječenja možda će biti primjetan tek nakon više tjedana ili mjeseci i može uključivati smanjivanje potrebe za kortikosteroidima, što rezultira manjom toksičnošću povezanom s uporabom visokih doza i dugotrajnom primjenom kortikosteroida.

Azatioprin je, u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim imunosupresivnim lijekovima i postupcima, indiciran za poboljšanje preživljenja transplantiranih organa, kao što su bubrež, srce i jetra. Također smanjuje potrebu za primjenom kortikosteroida u primatelja bubrežnog presatka.

Azatioprin je indiciran za liječenje umjerene do teške upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) u bolesnika kojima je potrebna terapija kortikosteroidima, bolesnika koji ne podnose terapiju kortikosteroidima ili bolesnika čija je bolest otporna na druge standardne terapije prve linije.

Azatioprin se s povoljnim kliničkim učinkom primjenjuje u monoterapiji ili, što je češće, u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim lijekovima i postupcima (što može uključivati smanjenje doze ili prestanak primjene kortikosteroida) u nekih bolesnika sa sljedećim bolestima:

- teškim reumatoidnim artritisom
- sistemskim eritematoznim lupusom
- dermatomiozitisom i polimiozitisom
- autoimunim kroničnim aktivnim hepatitisom
- vulgarnim pemfigusom
- nodoznim poliarteritisom
- autoimunom hemolitičkom anemijom
- kroničnom refraktornom idiopatskom trombocitopeničnom purpustom

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kada peroralna primjena lijeka nije praktična, može se primijeniti injekcija azatioprina, ali isključivo intravenskim putem. Međutim, ovaj put primjene treba prekinuti čim bolesnik opet bude mogao podnositi peroralnu terapiju.

Azatioprin treba primijeniti najmanje 1 sat prije ili 3 sata poslije uzimanja hrane ili mlijeka (vidjeti dio 5.2. 'Apsorpcija').

Smjernice o kliničkom iskustvu u pojedinim stanjima potražite u specijalističkoj medicinskoj literaturi.

Populacije:

- **Odrasli:**

Transplantacije:

Ovisno o režimu imunosupresivnog liječenja, prvog dana liječenja se peroralnim ili intravenskim putem može primijeniti doza od najviše 5 mg/kg tjelesne težine na dan.

Doza održavanja mora se kretati u rasponu od 1 do 4 mg/kg tjelesne težine na dan i mora se prilagoditi sukladno kliničkim potrebama i hematološkoj podnošljivosti.

Dokazi upućuju na to da bi zbog rizika od odbacivanja presatka liječenje azatioprinom trebalo nastaviti na neodređeno vrijeme, čak i ako su potrebne samo male doze lijeka.

Druge indikacije:

Početna doza u načelu iznosi 1-3 mg/kg tjelesne težine na dan te se unutar tog raspona prilagođava sukladno kliničkom odgovoru (koji ne mora biti vidljiv tjednima ili mjesecima) i hematološkoj podnošljivosti.

Kada se postigne terapijski učinak, treba razmotriti smanjenje doze održavanja na najnižu razinu kojom se odgovor može održavati. Ako se bolesnikovo stanje nimalo ne popravi nakon 3 mjeseca liječenja, treba razmotriti prekid liječenja azatioprinom. Međutim, u bolesnika s upalnom bolešću crijeva treba razmotriti liječenje u trajanju od najmanje 12 mjeseci, a odgovor na liječenje možda će biti klinički primjetan tek nakon tri ili četiri mjeseca liječenja.

Potrebna doza održavanja može varirati u rasponu od manje od 1 mg/kg tjelesne težine na dan do 3 mg/kg tjelesne težine na dan, ovisno o bolesti koja se liječi i odgovoru pojedinog bolesnika, koji uključuje i hematološku podnošljivost.

- **Pedijatrijska populacija:**

U bolesnika sa zatajenjem bubrega i/ili jetre, treba primijeniti najniže učinkovite doze (vidjeti dio 4.4.).

Transplantacije:

Vidjeti 'Doziranje i način primjene: – Odrasli – Transplantacije'.

Druge indikacije:

Vidjeti 'Doziranje i način primjene – Odrasli – Druge indikacije'.

- **Djeca prekomjerne tjelesne težine:**

Djeci za koju se smatra da imaju prekomjernu tjelesnu težinu možda će biti potrebne više doze unutar preporučenog raspona doza, pa se preporučuje pomno praćenje odgovora na liječenje (vidjeti dio 5.2. 'Posebne populacije').

- **Starije osobe:**

Malobrojni su podaci o primjeni azatioprina u starijih bolesnika. Iako dostupni podaci ne upućuju na veću učestalost nuspojava među starijim bolesnicima u odnosu na ostale bolesnike liječene azatioprinom, preporučuje se pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju te razmotriti smanjenje doze u slučaju oštećenja (vidjeti dio 'Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre').

- **Oštećenje funkcije bubrega:**

U bolesnika sa zatajivanjem bubrežne funkcije treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

- **Oštećenje funkcije jetre:**

U bolesnika sa zatajivanjem jetrene funkcije treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

- **Interakcije s drugim lijekovima:**

Kad se inhibitori ksantin oksidaze, kao što je alopurinol, primjenjuju istodobno s azatioprinom, smije se primijeniti samo 25% uobičajene doze azatioprina jer alopurinol smanjuje brzinu katabolizma azatioprina (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

- **Bolesnici s nedostatkom TPMT-a:**

Bolesnici s nasljednim nedostatkom ili izostankom aktivnosti tiopurin-S-metil-transferaze (TPMT) imaju povećan rizik od teške toksičnosti povezane s azatioprinom kada se on primjenjuje u uobičajenim dozama pa je u tih bolesnika općenito potrebno značajno smanjiti dozu. Nije utvrđena optimalna početna doza za bolesnike s homozigotnim nedostatkom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Većina bolesnika s heterozigotnim nedostatkom TPMT-a može podnijeti preporučene doze azatioprina, ali u nekih može biti potrebno smanjiti dozu. Dostupni su genotipski i fenotipski testovi za TPMT (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

- **Bolesnici s varijantom NUDT15**

Bolesnici s naslijeđenim mutiranim genom NUDT15 pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti azatioprina (vidjeti 4.4.). Tim je bolesnicima općenito potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu NUDT15 (vidjeti 4.4.). Prije početka liječenja azatiopirinom može se uzeti u obzir genotipizacija varijanti NUDT15. U svakom slučaju, potrebno je pomno praćenje krvne slike.

4.3. Kontraindikacije

Azatioprin je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na azatioprin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka. Preosjetljivost na 6-merkaptopurin (6-MP) trebala bi liječnika koji propisuje lijek upozoriti na moguću preosjetljivost na azatioprin.

Liječenje Imuranom se ne smije započinjati u bolesnika koje bi mogle biti trudne ili planiraju trudnoću u skorije vrijeme bez prethodne pažljive procjene koristi i rizika za bolesnice. (Vidjeti 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi i 4.6. Trudnoća i dojenje)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Imunizacija koja koristi cjepivo sa živim organizmom ima mogućnost uzrokovati infekciju u imunokompromitiranih domaćina. Stoga bolesnici ne smiju primiti cjepiva sa živim organizmom najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja azatioprinom (vidjeti dio 4.5.).

Ne preporučuje se istodobna primjena ribavirina i azatioprina. Ribavirin može smanjiti djelotvornost i povećati toksičnost azatioprina (vidjeti dio 4.5.).

Praćenje

Primjena azatioprina može biti opasna. Lijek treba propisati samo ako se bolesnika može na odgovarajući način pratiti tijekom čitavog liječenja kako bi se uočila moguća pojava toksičnih učinaka.

Potrebno je osobito pažljivo pratiti hematološki odgovor i smanjiti dozu održavanja na najmanju dozu kojom se postiže klinički odgovor.

Preporučuje se tijekom prvih 8 tjedana liječenja pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući trombocite, jednom tjedno ili čak i češće ako se primjenjuju visoke doze lijeka ili ako se lijek daje bolesnicima s teškim bubrežnim i/ili jetrenim oštećenjem. Kasnije se učestalost praćenja kompletne krvne slike može smanjiti, ali se ipak preporučuje napraviti kompletnu krvnu sliku jednom mjesečno ili barem u intervalima ne dužima od 3 mjeseca.

Kod prvih znakova prekomjernog smanjenja broja krvnih stanica liječenje se mora odmah privremeno prekinuti jer broj leukocita i trombocita može nastaviti padati i nakon prekida liječenja.

Bolesnike koji uzimaju azatioprin je potrebno uputiti da se odmah jave liječniku na prvi znak infekcije, neočekivane pojave modrica ili krvarenja ili drugih pokazatelja depresije koštane srži. Supresija koštane srži je reverzibilna ako se primjena azatioprina obustavi na vrijeme.

Azatioprin je hepatotoksičan, pa za vrijeme liječenja treba rutinski pratiti nalaze testova funkcije jetre. Učestalije praćenje savjetuje se u bolesnika s već postojećom bolešću jetre ili onih koji primaju neku drugu potencijalno hepatotoksičnu terapiju. Bolesnika treba uputiti da odmah prestane uzimati azatioprin ako primijeti znakove žutice.

Pri liječenju azatioprinom ponekad je prijavljena kolestaza u trudnoći (vidjeti dio 4.6). Ako je u drugom tromjesečju trudnoće prisutan svrbež uz povišenu razinu ukupnih žučnih kiselina u serumu majke, potrebno je razmotriti praćenje razine 6-metil-merkaptopurina (6-MMP) redovitim krvnim pretragama kako bi se postavila pravovremena dijagnoza i minimizirao utjecaj na fetus. Svaki slučaj kolestaze u trudnoći treba procijeniti zasebno, uzimajući u obzir profil rizika i koristi lijeka (mogućnost prekida liječenja / smanjenja doze).

Tiopurin-S-metil-transferaza (TPMT)

Osobe s nasljednim nedostatkom enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT) mogu biti osobito osjetljive na mijelosupresivno djelovanje azatioprina i sklone brzom razvoju depresije koštane srži nakon početka liječenja azatioprinom. Istodobna primjena drugih lijekova koji inhibiraju TPMT, poput olsalazina, mesalazina ili sulfasalazina, može pogoršati taj problem. Isto tako, u bolesnika koji primaju 6-merkaptopurin (aktivni metabolit azatioprina) u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima prijavljena je moguća povezanost između smanjene aktivnosti TPMT-a te sekundarnih leukemija i mijelodisplazije (vidjeti dio 4.8.). Neki laboratoriji nude testiranje na nedostatak TPMT-a, no nije se pokazalo da se tim pretragama mogu utvrditi svi bolesnici u kojih postoji rizik od teške toksičnosti. Stoga je i dalje neophodno pomno pratiti krvnu sliku.

Bolesnici s varijantom NUDT15

Bolesnici s naslijeđenim mutiranim genom NUDT15 pod povećanim su rizikom od teške toksičnosti azatioprina, kao što su rana leukopenija i alopecija, od uobičajenih doza tiopurina. Njima je općenito potrebno smanjiti dozu, osobito onima koji su homozigoti za varijantu NUDT15 (vidjeti 4.2.).

Učestalost NUDT15 c.415C>T ima etničku varijabilnost od otprilike 10 % u istočnim Azijata, 4 % u Latinoamerikanaca, 0,2 % u Europljana i 0 % u Afrikanaca. U svakom slučaju, potrebno je pomno praćenje krvne slike.

Preosjetljivost

Bolesnicima kod kojih postoji sumnja da su prethodno pokazali reakciju preosjetljivosti na 6-merkaptopurin ne smije se preporučiti primjena njegovog prolijeka azatioprina i obrnuto, osim ako je

alergološkim testovima potvrđeno da je bolesnik preosjetljiv na azatioprin, a testiran je negativno na 6-merkaptopurin.

Dozu azatioprina možda će trebati smanjiti kada se ovaj lijek kombinira s drugim lijekovima čija je primarna ili sekundarna toksičnost mijelosupresija (vidjeti dio 4.5. Citostatici/mijelosupresivni lijekovi).

Oštećenje bubrežne i/ili jetrene funkcije

Potreban je oprez tijekom primjene azatioprina u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije. U tih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze i pažljivo pratiti hematološki odgovor (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Lesch-Nyhanov sindrom

Ograničeni dokazi upućuju na to da liječenje azatioprinom nema korisnih učinaka u bolesnika s nedostatkom hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom). Stoga u tih bolesnika ne bi bilo razborito preporučiti liječenje azatioprinom, uzimajući u obzir njihov poremećaj metabolizma.

Mutagenost

Kromosomski poremećaji utvrđeni su i u muškaraca i u žena liječenih azatioprinom. Teško je procijeniti ulogu azatioprina u razvoju tih poremećaja.

U limfocitima potomaka bolesnika liječenih azatioprinom pronađeni su kromosomski poremećaji, koji s vremenom nestaju. Osim u iznimno rijetkim slučajevima, u potomaka bolesnika liječenih azatioprinom nije primijećen nikakav vidljiv fizički dokaz poremećaja.

Kancerogenost (vidjeti i dio 4.8.)

U bolesnika koji primaju terapiju imunosupresivima, uključujući azatioprin postoji povećani rizik od nastanka limfoproliferativnih poremećaja i drugih zloćudnih bolesti, posebice raka kože (melanomski i nemelanomski), sarkoma (Kaposijev i ne-Kaposijev) te raka vrata maternice *in situ*. Smatra se da je povećani rizik povezan sa stupnjem i trajanjem imunosupresije. Zabilježeno je da prekidom imunosupresije može doći do djelomične regresije limfoproliferativnog poremećaja.

Stoga je potreban oprez pri primjeni režima liječenja koji sadrži višestruke imunosupresive (uključujući tiopurine) jer bi moglo doći do limfoproliferativnih poremećaja, među kojima su zabilježeni i neki sa smrtnim ishodom. Kombinacija višestrukih imunosupresiva koji se istodobno primjenjuju povećava rizik od limfoproliferativnih poremećaja povezanih s Epstein-Barrovim virusom (EBV).

Bolesnici koji primaju više imunosupresivnih lijekova imaju povećan rizik od prekomjerne imunosupresije pa u njih takvo liječenje valja provoditi primjenom najniže učinkovite doze.

Pokazalo se da azatioprin i dugovalna ultraljubičasta svjetlost imaju sinergijski klastogeni učinak u bolesnika koji se liječe azatioprinom zbog niza različitih poremećaja.

Kao što je i uobičajeno u bolesnika s povećanim rizikom od raka kože, treba ograničiti izlaganje suncu i ultraljubičastim zrakama, nositi zaštitnu odjeću i nanositi kremu za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Sindrom aktivacije makrofaga

Sindrom aktivacije makrofaga poznat je i po život opasan poremećaj koji se može razviti u bolesnika s autoimunim bolestima, osobito s upalnom bolesti crijeva (neodobrena indikacija) te bi mogla postojati povećana podložnost za razvoj te bolesti pri primjeni azatioprina. Ako se pojavi sindrom aktivacije makrofaga ili se na njega posumnja, potrebno je započeti procjenu i liječenje što je prije moguće te je potrebno prekinuti liječenje azatioprinom. Liječnici trebaju obratiti pozornost na simptome infekcije, kao što su one izazvane EBV-om i citomegalovirusom (CMV), jer su one poznati pokretači sindroma aktivacije makrofaga.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Primjena analoga purina, azatioprina i merkaptopurina, može utjecati na metabolizam niacina i potencijalno dovesti do pomanjkanja nikotinske kiseline (pelagra). Kod primjene azatioprina prijavljeno je nekoliko slučajeva, osobito u bolesnika s upalnom bolešću crijeva (Chronova bolest, ulcerozni kolitis). Dijagnozu pelagre treba razmotriti u bolesnika s lokaliziranim pigmentiranim osipom (dermatitisom), gastroenteritisom (proljevom) ili neurološkim deficitom, uključujući smanjenu kognitivnu funkciju (demenciju). Potreba za ocjenom omjera koristi i rizika radi prilagodbe doze ili prekida primjene ovisi od slučaja do slučaja.

Infekcija virusom varicella zoster (vidjeti dio 4.8.)

Tijekom liječenja imunosupresivnim lijekovima infekcije virusom *varicella zoster* (VZV; vodene kozice i herpes zoster) mogu postati teške. Stoga je neophodan oprez, osobito s obzirom na sljedeće:

Prije početka primjene imunosupresivnih lijekova, liječnik koji propisuje lijek treba provjeriti ima li bolesnik u anamnezi infekcije virusom *varicella zoster*. Serološko testiranje može biti korisno za utvrđivanje prethodne izloženosti ovom virusu. Bolesnici koji nisu bili izloženi virusu trebaju izbjegavati kontakt s oboljelima od vodenih kozica ili herpes zoster. Ako je bolesnik bio izložen VZV-u, moraju se poduzeti posebne mjere opreza kako bi se izbjegao razvoj vodenih kozica ili herpes zoster te se može razmotriti pasivna imunizacija *varicella zoster* imunoglobulinom (VZIG).

Ako je bolesnik zaražen VZV-om, treba poduzeti odgovarajuće mjere, koje mogu uključivati antivirusno liječenje i suportivne mjere.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML, oportunistička infekcija prouzročena JC virusom, prijavljena je u bolesnika koji su primali azatioprin s drugim imunosupresivnim lijekovima. Na prvi znak ili simptom koji bi mogao ukazivati na PML mora se prekinuti imunosupresivna terapija i napraviti odgovarajuću procjenu kako bi se utvrdila dijagnoza (vidjeti dio 4.8.).

Inhibitori ksantin oksidaze

Ako se alopurinol, oksipurinol i/ili tiopurinol daju istovremeno s azatioprinom, doza azatioprina mora se smanjiti na četvrtinu izvorne doze (pogledajte dijelove 4.2. i 4.5.).

Neuromuskularni blokatori

Potreban je posebni oprez kada se azatioprin daje istodobno s neuromuskularnim blokatorima poput atrakurija, rokuronija, cisatracurija ili suksametonija (poznatog i kao suksinilkolin) (vidjeti dio 4.5.). Anesteziozisti moraju provjeriti jesu li njihovi bolesnici primili azatioprin prije operacije.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepiva

Imunosupresivni učinak azatioprina može imati za posljedicu atipičan i potencijalno štetan odgovor na primjenu živih cjepiva u tih bolesnika. Stoga bolesnici ne smiju primiti živa cjepiva do najmanje 3 mjeseca nakon završetka liječenja azatioprinom (vidjeti dio 4.4.).

Najvjerojatnije će odgovor na umrtvljena cjepiva biti oslabljen; takav je odgovor na cjepivo protiv hepatitisa B primijećen u bolesnika liječenih kombinacijom azatioprina i kortikosteroida.

Jedno malo kliničko ispitivanje pokazalo je da standardne terapijske doze azatioprina nemaju štetan učinak na odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo, što je ocijenjeno na temelju srednje koncentracije specifičnih antikapsularnih protutijela.

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na azatioprin

Ribavirin

Ribavirin inhibira enzim inozin monofosfat dehidrogenazu (IMPDH), što dovodi do smanjenog nastanka aktivnih nukleotida 6-tiogvanina. Prijavljena je teška mijelosupresija nakon istodobne primjene azatioprina i ribavirina, pa se njihova istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4. i dio 5.2. 'Metabolizam').

Citostatici/mijelosupresivni lijekovi (vidjeti dio 4.4.)

Kad god je to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu citostatika ili lijekova koji mogu imati mijelosupresivni učinak, kao što je penicilamin. Postoje proturječna klinička izvješća o interakcijama između azatioprina i trimetoprima/sulfametoksazola, koje su dovele do ozbiljnih hematoloških poremećaja.

Prijavljeni su slučajevi koji pokazuju da se hematološki poremećaji mogu razviti zbog istodobne primjene azatioprina i ACE inhibitora.

Postoje navodi da cimetidin i indometacin mogu imati mijelosupresivne učinke koji se mogu pojačati istodobnom primjenom azatioprina.

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol i drugi inhibitori ksantinoksidaze

Alopurinol, oksipurinol i tiopurinol inhibiraju djelovanje enzima ksantin oksidaze, što za posljedicu ima smanjenu konverziju biološki aktivne 6-tioinozinske kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričnu kiselinu. Kada se alopurinol, oksipurinol i/ili tiopurinol primjenjuju istodobno sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom, dozu 6-merkaptopurina i azatioprina treba smanjiti na 25% originalne doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Na temelju nekliničkih podataka, drugi inhibitori ksantinoksidaze, poput febuksostata, mogu produžiti djelovanje azatioprina, što može rezultirati pojačanom supresijom koštane srži. Istodobna primjena se ne preporučuje jer su podaci nedovoljni za utvrđivanje odgovarajućeg smanjenja doze azatioprina.

Aminosalicilati

Postoje *in vitro* i *in vivo* dokazi koji pokazuju da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin ili sulfasalazin) inhibiraju enzim TPMT. Stoga će možda trebati razmotriti primjenu nižih doza azatioprina kada se on primjenjuje istodobno s derivatima aminosalicilata (vidjeti i dio 4.4.).

Metotreksat

Metotreksat u oralnoj dozi od 20 mg/m², povećao je AUC 6-merkaptopurina za približno 31%, a metotreksat u intravenskoj dozi od 2 odnosno 5 g/m², povećao je AUC 6-merkaptopurina za 69% odnosno 93%. Stoga pri istodobnoj primjeni s visokim dozama metotreksata dozu azatioprina treba prilagoditi tako da se održi odgovarajući broj bijelih krvnih stanica.

Neuromuskularni blokatori

Postoje klinički dokazi da azatioprin antagonizira učinak nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa. Eksperimentalni podaci potvrđuju da azatioprin djeluje reverzibilno na neuromuskularnu blokadu izazvanu nedepolarizirajućim lijekovima te pokazuju da azatioprin potencira neuromuskularnu blokadu izazvanu depolarizirajućim lijekovima (vidjeti dio 4.4.).

Učinak azatioprina na druge lijekove

Antikoagulansi

Prijavljena je inhibicija antikoagulacijskog učinka varfarina i acenokumarola pri istodobnoj primjeni s azatioprinom; stoga će možda biti potrebne veće doze antikoagulansa. Preporučuje se pažljivo pratiti nalaze koagulacijskih testova kada se antikoagulansi primjenjuju istodobno s azatioprinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pokazalo se da azatioprin i njegovi metaboliti u znatnoj mjeri prolaze s majke na fetus kroz posteljicu i plodovu vodu.

Azatioprin se ne smije davati trudnicama niti ženama koje bi mogle zatrudnjati u bliskoj budućnosti bez prethodne pažljive procjene koristi i rizika liječenja.

Dokazi o teratogenosti azatioprina u ljudi nisu jednoznačni. Kao i kod ostalih citotoksičnih kemoterapija, preporučuje se primjena odgovarajućih mjera kontracepcije kada se bilo koji od partnera liječi azatioprinom.

Prijavljeni su slučajevi unutarmaterničnog zastoja rasta, prijevremenog poroda i niske porođajne težine djece čije su majke liječene azatioprinom, osobito ako su ga uzimale u kombinaciji s kortikosteroidima. Prijavljeni su i slučajevi spontanog pobačaja ako su majka ili otac bili izloženi azatioprinu.

U dijela novorođene djece čije su majke liječene azatioprinom za vrijeme čitave trudnoće prijavljene su leukopenija i/ili trombocitopenija. Preporučuje se osobito pažljivo hematološko praćenje tijekom trudnoće.

Pri liječenju azatioprinom ponekad je prijavljena kolestaza u trudnoći. Pravovremena dijagnoza i prekid liječenja azatioprinom mogu minimizirati utjecaj na fetus. Ipak, ako se kolestaza u trudnoći potvrdi, potrebno je pažljivo procijeniti korist za majku i utjecaj na fetus (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

6-merkaptopurin je pronađen u kolostrumu i mlijeku žena koje su liječene azatioprinom. Majkama koje se liječe azatioprinom ne preporučuje se dojenje.

Plodnost

Liječenje kroničnog bubrežnog zatajenja transplantacijom bubrega koje je uključivalo i primjenu azatioprina bilo je praćeno povećanom plodnošću u muškaraca i žena s transplantatom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju azatioprina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Za ovaj lijek nema novijih kliničkih podataka koji bi se mogli upotrijebiti za utvrđivanje učestalosti nuspojava. Učestalost nuspojava može varirati ovisno o indikaciji.

Tablični prikaz nuspojava

Prihvaćena je sljedeća klasifikacija učestalosti nuspojava:

vrlo 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 $< 1/1000$

vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka.

Organski sustav		Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	virusne, gljivične i bakterijske infekcije u bolesnika s transplantatima koji primaju azatioprin u kombinaciji s drugim imunosupresivima

	manje često	virusne, gljivične i bakterijske infekcije u drugim populacijama bolesnika
	vrlo rijetko	prijavljeni su slučajevi PML-a povezanog s JC virusom nakon primjene azatioprina u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.4.)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	rijetko	novotvorine, uključujući ne-Hodgkinove limfome, rak kože (melanomskog i nemelanomskog tipa), sarkome (Kaposijev sarkom i ostale sarkome) i rak grlića maternice <i>in situ</i> , akutnu mijeloičnu leukemiju i mijelodisplaziju (vidjeti i dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	leukopenija, depresija koštane srži
	često	trombocitopenija
	manje često	anemija
	rijetko	agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastična anemija, eritroidna hipoplazija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti
	vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	vrlo rijetko	reverzibilni pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	manje često	pankreatitis
	vrlo rijetko	u transplantiranih bolesnika prijavljeni su kolitis, divertikulitis i perforacija crijeva; u bolesnika s upalnom bolešću crijeva prijavljen je težak proljev
Poremećaji metabolizma i prehrane	nepoznato	pelagra (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji jetre i žuči	manje često	kolestaza i kolestaza u trudnoći i pogoršanje nalaza testova jetrene funkcije
	rijetko	po život opasno oštećenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	rijetko	alopecija
	nepoznato	akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom)
	nepoznato	reakcija fotoosjetljivosti

Opis odabranih nuspojava:

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji uzimaju azatioprin u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima, osobito kortikosteroidima, pokazuju pojačanu sklonost virusnim, gljivičnim i bakterijskim infekcijama, uključujući teške ili atipične infekcije i reaktivaciju virusa *varicella zoster*, virusa hepatitisa B i drugih uzročnika infekcija (vidjeti dio 4.4.).

Dobročudne i zloćudne (uključujući ciste i polipe)

Rijetke: novotvorine uključujući limfoproliferativne poremećaje, rak kože (melanomski i nemelanomski), sarkome (Kaposijev i ne-Kaposijev) te rak vrata maternice *in situ*, akutnu mijeloičnu leukemiju i mijelodisplaziju (vidjeti dio 4.4.).

Rizik od razvoja ne-Hodgkinovih limfoma i drugih novotvorina, posebice raka kože (melanomskog i nemelanomskog tipa), sarkoma (Kaposijevog sarkoma i ostalih sarkoma) i raka grlića maternice *in situ*, povećan je u bolesnika koji primaju imunosupresivne lijekove, osobito u bolesnika s transplantatom koji primaju agresivnu terapiju; stoga takvo liječenje treba nastaviti najnižom učinkovitom dozom. Čini se da je povećan rizik od nastanka ne-Hodgkinovih limfoma u imunosuprimiranih bolesnika s reumatoidnim artritisom u odnosu na opću populaciju barem dijelom povezan i s osnovnom bolešću.

Rijetko su prijavljeni slučajevi akutne mijeloične leukemije i mijelodisplazije (neki su bili povezani s kromosomskim poremećajima).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Primjena azatioprina može biti povezana s depresijom funkcije koštane srži, koja je proporcionalna dozi i općenito reverzibilna. Najčešće se manifestira u obliku leukopenije, ponekad anemije i trombocitopenije, a rijetko u obliku agranulocitoze, pancitopenije i aplastične anemije. Ove se nuspojave javljaju osobito u bolesnika koji imaju predispoziciju za mijelotoksičnost, poput onih s nasljednim nedostatkom TPMT-a, bubrežnim ili jetrenim zatajivanjem te u bolesnika kojima nije smanjena doza azatioprina pri istodobnom liječenju alopurinolom.

U bolesnika koji primaju azatioprin primijećena su reverzibilna i dozi proporcionalna povećanja srednjeg volumena eritrocita i razine hemoglobina u eritrocitima. Primijećene su i megaloblastične promjene u koštanoj srži, no pojava teške megaloblastične anemije i eritroidne hipoplazije je rijetka.

Poremećaji imunološkog sustava

Nakon primjene azatioprina povremeno je prijavljena pojava nekoliko različitih kliničkih sindroma, za koje se čini da su idiosinkratične manifestacije preosjetljivosti. Klinička slika uključuje malaksalost, omaglicu, mučninu, povraćanje, proljev, vrućicu, tresavicu, egzantem, osip, nodozni eritem, vaskulitis, mijalgiju, artralgiju, hipotenziju, poremećaj bubrežne i jetrene funkcije i kolestazu (vidjeti 'Poremećaji jetre i žuči').

U mnogim je slučajevima ponovna pojava nuspojave nakon ponovnog uvođenja azatioprina u terapiju potvrdila povezanost njegove primjene s navedenim nuspojavama.

Trenutačan prekid liječenja azatioprinom i uvođenje cirkulatorne potpore po potrebi u većini je slučajeva dovelo do oporavka.

Vrlo su rijetko prijavljeni smrtni slučajevi izazvani drugim značajnim podležecim patološkim mehanizmima.

U slučaju reakcija preosjetljivosti na azatioprin, potrebu za nastavkom liječenja treba pažljivo procijeniti u svakog bolesnika zasebno.

Poremećaji probavnog sustava

Neki bolesnici osjete mučninu prilikom prve primjene azatioprina. Ako se azatioprin primjenjuje peroralno, čini se da uzimanje tableta nakon jela ublažava simptome mučnine. Međutim, primjena tableta azatioprina nakon jela može smanjiti oralnu apsorpciju, pa u slučaju tog puta primjene treba razmotriti praćenje terapijske djelotvornosti (vidjeti dio 5.2.).

U primatelja transplantata koji se liječe imunosupresivnim lijekovima opisane su ozbiljne komplikacije, koje uključuju kolitis, divertikulitis i perforaciju crijeva. Međutim, etiologija je nejasna, a mogla bi biti povezana s visokim dozama kortikosteroida. Pri ponovnom uvođenju azatioprina u liječenje bolesnika s upalnom bolešću crijeva prijavljena je ponovna pojava teškog proljeva. Prilikom liječenja ovih bolesnika treba imati na umu da bi egzacerbacija simptoma mogla biti povezana s lijekom.

U malom postotku bolesnika liječenih azatioprinom prijavljen je pankreatitis, osobito u bolesnika s presatkom bubrega i onih s dijagnosticiranom upalnom bolešću crijeva. Iako je teško utvrditi povezanost između pojave pankreatitisa i primjene određenog lijeka, ponovno uvođenje azatioprina ponekad je potvrdilo povezanost njegove primjene s pankreatitisom.

Poremećaji jetre i žuči

Kolestaza i pogoršanje jetrene funkcije povremeno su prijavljene tijekom liječenja azatioprinom, a obično se povlače nakon prekida liječenja. Ove nuspojave mogu biti povezane sa simptomima reakcije preosjetljivosti (vidjeti 'Poremećaji imunološkog sustava').

Rijetko, ali po život opasno oštećenje jetre povezano s dugotrajnom primjenom azatioprina javlja se prvenstveno u bolesnika s transplantiranim organima. Histološka slika uključuje dilataciju sinusoida, peliozu jetre, veno-okluzivnu bolest i nodularnu regenerativnu hiperplaziju. U nekim je slučajevima privremen prekid liječenja azatioprinom doveo do privremenog ili trajnog poboljšanja simptoma i histološke slike jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U određenog broja bolesnika liječenih azatioprinom i drugim imunosupresivnim lijekovima javlja se gubitak kose. U velikom broju slučajeva ta se nuspojava spontano povukla unatoč nastavku liječenja. Povezanost između liječenja azatioprinom i alopecije ostaje nejasna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi

Pojava neobjašnjivih infekcija, ulceracija u grlu, modrica i krvarenja glavni su znakovi predoziranja azatioprinom i posljedica su depresije koštane srži, koja je najizraženija nakon 9-14 dana liječenja. Ovi se znakovi češće javljaju nakon dugotrajne primjene prekomjernih doza nego nakon primjene jedne prekomjerne doze. Prijavljen je slučaj bolesnika koji je uzeo jednu prekomjernu dozu od 7,5 g azatioprina. Trenutni toksični učinci te prekomjerne doze bili su mučnina, povraćanje i proljev, praćeni blagom leukopenijom i blagim poremećajem jetrene funkcije. Oporavak je bio uredan.

Liječenje

Budući da ne postoji specifičan protulijek, potrebno je pažljivo pratiti krvnu sliku te po potrebi primijeniti opće potporne mjere zajedno s odgovarajućom transfuzijom krvi. Aktivne mjere (kao što je primjena aktivnog ugljena) možda neće biti učinkovite u slučaju predoziranja azatioprinom ako se ne mogu primijeniti u roku od 60 minuta nakon uzimanja azatioprina.

Daljnje liječenje mora biti sukladno kliničkim indikacijama ili preporukama nacionalnog centra za kontrolu otrovanja, gdje je dostupan.

Nije poznato postoji li korist od dijalize u bolesnika koji su se predozirali azatioprinom, iako se azatioprin može djelomično ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, ostali imunosupresivi; ATK oznaka: L04AX01.

Mehanizam djelovanja

Azatioprin je prekursor 6-merkaptopurina (6-MP). 6-MP je neaktivan, ali ponaša se kao antagonist purina. Da bi imao imunosupresivno djelovanje, 6-MP mora ući u stanicu, gdje se unutarstaničnim anabolizmom pretvara u nukleotide tiogvanina (TGN). TGN i drugi metaboliti (npr. 6-metil-merkaptopurinski ribonukleotidi) inhibiraju sintezu purina *de novo* i interkonverziju purinskih nukleotida. TGN se ugrađuju i u nukleinske kiseline, što pridonosi imunosupresivnim učincima lijeka. Drugi mogući mehanizmi djelovanja azatioprina uključuju inhibiciju različitih putova biosinteze nukleinskih kiselina, čime se sprječava proliferacija stanica koje određuju i pojačavaju imuni odgovor.

Zbog ovih mehanizama, učinak azatioprina postaje vidljiv tek nakon nekoliko tjedana ili mjeseci redovitog liječenja.

Djelovanje metilnitroimidazola, metabolita azatioprina ali ne 6-MP, nije još jasno utvrđeno. Međutim, u usporedbi sa 6-MP, čini se da mijenja djelovanje azatioprina u nekoliko organskih sustava.

Azatioprin se dobro apsorbira u gornjem dijelu probavnog sustava.

Razine azatioprina i 6-MP u plazmi ne povezuju se jasno s terapijskim učinkom niti toksičnošću azatioprina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija azatioprina je nepotpuna i promjenjiva. Srednja (raspon) apsolutna bioraspoloživost 6-MP nakon primjene doze azatioprina od 50 mg iznosi 47% (27%-83%). Azatioprin se apsorbira u sličnom opsegu iz cijelog probavnog sustava, uključujući želudac, jejunum i slijepo crijevo. Međutim, 6-MP se nakon primjene azatioprina apsorbira u promjenjivom opsegu i njegova se apsorpcija razlikuje od mjesta do mjesta apsorpcije, s time da je najveća u jejunumu, potom u želucu i onda u slijepom crijevu.

Iako nisu provedena ispitivanja utjecaja hrane na azatioprin, provedena su farmakokinetička ispitivanja 6-MP koja su relevantna za azatioprin. Prosječna relativna bioraspoloživost 6-MP bila je približno 26% manja nakon primjene s hranom i mlijekom u usporedbi s onom natašte ujutro. 6-MP nije stabilan u mlijeku zbog prisutnosti ksantin oksidaze (30% se razgradi u roku od 30 minuta) (vidjeti dio 'Biotransformacija'). Azatioprin treba primijeniti najmanje 1 sat prije ili 3 sata poslije uzimanja hrane ili mlijeka (vidjeti dio 4.2.).

Distribucija

Nije poznato koliki je volumen distribucije azatioprina u stanju dinamičke ravnoteže. Prosječan (\pm SD) prividni volumen distribucije 6-MP u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 0,9 (\pm 0,8) l/kg, premda bi stvarni volumen mogao biti i veći zato što se 6-MP uklanja u cijelom tijelu (ne samo u jetri).

Otprilike 30 % azatioprina veže se za proteine plazme.

Koncentracije 6-MP u cerebrospinalnom likvoru su niske ili zanemarive nakon intravenske ili peroralne primjene 6-MP.

Biotransformacija

Enzim glutation-S-transferaza *in vivo* brzo razgrađuje azatioprin do 6-MP i metilnitroimidazola u istom omjeru. 6-MP lako prelazi staničnu membranu i opsežno se metabolizira raznim putovima u više koraka do djelatnih i nedjelatnih metabolita, pri čemu ne prevladava razgradnja niti jednim enzimom. Zbog složenog metabolizma, inhibicija jednog enzima ne može objasniti sve slučajeve izostanka djelotvornosti i/ili izrazite mijelosupresije. Enzimi koji su pretežno odgovorni za metabolizam 6-MP ili njegovih daljnjih metabolita su sljedeći: polimorfni enzim tiopurin-S-metil-transferaza (TPMT) (vidjeti dio 4.4. 'Praćenje' i dio 4.5. 'Aminosalicilati'), ksantin oksidaza (vidjeti dio 4.5. 'Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol' i dio 5.2. 'Apsorpcija'), inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) (vidjeti dio 4.5. 'Ribavirin') i hipoksantin gvanin fosforibozil-transferaza (HPRT). Ostali enzimi koji sudjeluju u stvaranju djelatnih i nedjelatnih metabolita su: gvanozin monofosfat sintetaza (GMPS, koja stvara TGN) i inozin trifosfat-pirofosfataza (ITPaza). Sam azatioprin metabolizira i enzim aldehid oksidaza do oblika 8-hidroksi-azatioprina, koji može biti aktivan. Tu su također mnogi neaktivni metaboliti koji se stvaraju drugim metaboličkim putovima.

Dokazano je da polimorfizam gena koji kodiraju različite enzimske sustave uključene u metabolizam azatioprina može pretkazati nastanak nuspojava kod terapije azatioprinom.

Tiopurin-S-metil-transferaza (TPMT)

Djelovanje TPMT-a obrnuto je proporcionalno koncentraciji nukleotida tiogvanina iz 6-MP u crvenim krvnim stanicama, s time da više koncentracije nukleotida tiogvanina rezultiraju većim smanjenjem broja bijelih krvnih stanica i neutrofila. Kod osoba s nedostatkom TPMT-a nastaju vrlo visoke citotoksične koncentracije nukleotida tiogvanina.

Određivanjem genotipa može se utvrditi kombinacija alela kod bolesnika. Trenutno se zna da su 3 alela – TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C – odgovorna za smanjenu razinu TPMT aktivnosti u približno 95% osoba. Približno 0,3% (1:300) bolesnika ima dva nefunkcionalna alela (homozigotni nedostatak) gena za TPMT i krajnje slabu ili nemjerljivu aktivnost enzima. Približno 10% bolesnika ima jedan nefunkcionalni alel za TPMT (heterozigoti), posljedica čega je niska ili srednja TPMT aktivnost, a 90% osoba ima normalnu TPMT aktivnost s dva funkcionalna alela. Može postojati i skupina od približno 2% osoba koje imaju vrlo visoku TPMT aktivnost. Određivanjem fenotipa utvrđuje se razina tiopurinskih nukleotida ili TPMT aktivnost u crvenim krvnim stanicama, što također može biti korisna informacija (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene 100 mg ³⁵S-azatioprina, 50% radioaktivnosti izlučilo se u mokraći tijekom 24 sata, a 12% u fecesu nakon 48 sati. U mokraći je glavni spoj bio 6-MP, koji se većinom eliminira kao neaktivni oksidirani metabolit tiourična kiselina, bez obzira na to je li primijenjen direktno ili *in vivo* proizlazi iz azatioprina. Manje od 2% izlučilo se mokraćom u obliku azatioprina ili 6-MP. Azatioprin ima visok omjer ekstrakcije, uz ukupan klirens veći od 3 l/min u zdravih osoba. Ne postoje podaci o bubrežnom klirensu niti poluvijeku azatioprina. Bubrežni klirens 6-MP iznosi 191 ml/min/m², a poluvijek 0,9 sati.

U kolostrumu i mlijeku žena koje su liječene azatioprinom detektiran je merkaptopurin, metabolit azatioprina.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba (vidjeti dio 4.2.).

Djeca prekomjerne tjelesne težine

U kliničkom ispitivanju u SAD-u, 18 djece (u dobi od 3 do 14 godina) bilo je ravnomjerno raspoređeno u dvije skupine: u jednoj su bila djeca s omjerom tjelesne težine u odnosu na visinu iznad 75. percentile, a u drugoj djeca ispod 75. percentile. Svako je dijete primalo terapiju održavanja 6-MP, čija se doza izračunala na temelju površine tijela. Prosječan AUC (0-∞) 6-MP u skupini iznad 75. percentile bio je 2,4 puta niži nego u skupini ispod 75. percentile. Stoga djeci za koju se smatra da imaju prekomjernu tjelesnu težinu treba dati više doze unutar preporučenog raspona doza, a preporučuje se i pomno praćenje odgovora na liječenje (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja azatioprina nisu pokazala da postoji razlika u farmakokinetici 6-MP između uremičnih bolesnika i bolesnika s presađenim bubregom. Budući da se ne zna puno o djelatnim metabolitima azatioprina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u tih bolesnika treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.2.).

Azatioprin i/ili njegovi metaboliti uklanjaju se hemodijalizom, pri čemu se približno 45% radioaktivnih metabolita ukloni tijekom dijalize u trajanju od 8 sati.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje azatioprina provedeno je u tri skupine bolesnika s presatkom bubrega: onih bez bolesti jetre, onih s oštećenom funkcijom jetre (ali bez ciroze) i onih s oštećenom jetrenom funkcijom i cirozom. Ispitivanjem se pokazalo da je izloženost 6-merkaptopurinu bila 1,6 puta veća u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (ali bez ciroze) i 6 puta veća u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom i cirozom nego u bolesnika bez bolesti jetre. Stoga je potrebno razmotriti smanjenje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teratogenost

Ispitivanja provedena na gravidnim štakorima, miševima i zečevima primjenom azatioprina u dozama od 5-15 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom perioda organogeneze su pokazala različite stupnjeve fetalnih oštećenja. Teratogeni učinak je uočen na zečevima pri dozi od 10 mg/kg tjelesne težine na dan.

Mutagenost

U nizu *in vitro* i *in vivo* testova genotoksičnosti utvrđeno je da je azatioprin mutagen.

Karcinogenost

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti azatioprina pokazala su povećanu učestalost limfosarkoma, kao i epitelnih tumora i karcinoma u miševa, odnosno štakora, pri dozama do dva puta većim od terapijskih doza za ljude te pri nižim dozama u imunokompromitiranih miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
škrob, prethodno geliran
kukuruzni škrob
stearatna kiselina
magnezijev stearat
pročišćena voda
hipromeloza
makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blister kartice s 25 tableta. Kutija sa 100 tableta (4x25).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sigurno rukovanje

Zdravstveni djelatnici koji rukuju neobloženim tabletama azatioprina moraju slijediti smjernice za rukovanje citotoksičnim lijekovima sukladne važećim lokalnim preporukama i/ili propisima.

Ako ovojnica tablete nije oštećena, nema nikakvog rizika pri rukovanju filmom obloženim tabletama azatioprina. Filmom obložene tablete azatioprina ne smiju se lomiti i nisu potrebne nikakve dodatne mjere opreza ako je ovojnica tablete neoštećena.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima .

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-628872163

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. kolovoza 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. listopada 2023.