

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZATHIOPRINE PCH 50 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet etkin madde olarak 50 mg Azatioprin içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 60.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çentikli tablet. Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

AZATHIOPRINE PCH, kortikosteroidlerle ve/veya diğer immünsupresif madde ve yöntemlerle birlikte, renal transplant, kardiyak transplant ve hepatik transplant gibi organ transplantlarının kabul edilebilirliğini artırmak ve renal transplant alıcılarının kortikosteroid ihtiyaçlarını azaltmakta endikedir.

AZATHIOPRINE PCH, tek başına ya da genellikle kortikosteroidler ve/veya diğer yöntemlerle birlikte, aşağıda sayılan hastalıkları olan hastaların bir kısmında, çeşitli klinik yararlar (kortikosteroid tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması dahil) göstermiştir:

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde;

Transplantlar

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

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

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

Diğer Endikasyonlar

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

Terapötik cevap alındığı zaman, tedavi dozunun o cevabın sürdürülmesi için uygun en düşük düzeye indirilmesi düşünülmelidir. Üç ay içinde hastanın durumunda bir iyileşme görülmediği takdirde, azatioprin tedavisinin kesilmesi değerlendirilmelidir.

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

Uygulama şekli:

AZATHIOPRINE PCH sadece ağızdan kullanım içindir. Tablet yeterli miktarda su ile beraber yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz aralığının en alt sınırında olan dozlar önerilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz aralığının en alt sınırında olan dozlar önerilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

Transplantlar ve Diğer Endikasyonları

(Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli-Yetişkinler).

Geriyatrik popülasyon:

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

Yaşlı hastalara azatioprin uygulanması ile ilgili deneyim sınırlıdır. Mevcut veriler yaşlı hastalardaki yan etki sıklığının azatioprin ile tedavi olan diğer hastalardan daha yüksek olduğunu kanıtlamamasına karşın, verilen doz aralığının alt sınırında olması tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli-Yetişkinler).

Hastanın hematolojik cevabını izlemeye ve tedavi dozunu klinik cevap için gereken minimum düzeye indirmeye özel bir dikkat gösterilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AZATHIOPRINE PCH, azatioprine veya ilacın diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda kontrendikedir. Hastada 6-merkaptopurine (6-MP) karşı aşırı duyarlılık varsa, AZATHIOPRINE PCH' a karşı da olası aşırı duyarlılık bulunabilir.

Hamile ya da yakın zamanda hamile kalma ihtimali olan hastalarda, risk/yarar değerlendirmesi yapılmadan kesinlikle kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Azatioprin kullanımının neden olabileceği potansiyel tehlikeler vardır. Sadece, tedavi sırasında hastada görülebilecek toksik etkiler gerektiği gibi izlenebilecekse kullanılmalıdır.

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

Azatioprin alan hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisini, beklenmedik morarmaları veya kanamayı ya da diğer kemik iliği depresyonu belirtilerini derhal bildirmeleri gerektiği söylenmelidir.

Tiopürin metiltransferaz enziminin (TPMT) kalıtsal olarak bulunmadığı bazı kişiler mevcut olup, bu bireyler azatioprinin mielosupresif etkilerine karşı aşırı derecede duyarlı olabilirler ve bu ajanı içeren azatioprin ile tedaviye başlandığında, bu hastaların kemik ilikleri hızlı bir şekilde baskılanabilir. Ayrıca bu sorun, TPMT'yi inhibe eden olsalazin, mesalazin ya da sulfasalazin gibi ilaçların azatioprin ile birlikte verilmesi ile daha da şiddetlenebilir. Ayrıca 6-merkaptopürini (azatioprinin aktif metaboliti) diğer sitotoksiklerle (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler) kombinasyon şeklinde alan kişilerde TPMT aktivitesinin düşük olması ile sekonder lösemi ve myelodisplazi arasında bir ilişki olasılığı bildirilmiştir. Bazı laboratuvarlar TPMT eksikliği ile ilgili test yapabilmektedir, ancak bu testlerin şiddetli toksisite riski altında bulunan bütün hastaların tanınmasını sağladığı gösterilmemiştir. Bu nedenle kan sayımlarının yakın takibi hala gereklidir.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği

Azatioprinin toksik etkisinin böbrek yetmezliğinde arttığı belirtilmektedir, fakat kontrollü çalışmalar bunu desteklememektedir.

Ancak yine de uygulanan dozların normal dozların alt sınırında olması ve hematolojik cevabın dikkatle izlenmesi önerilir. Doz, hematolojik toksisite oluşursa daha da azaltılmalıdır.

Azatioprin uygulanan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar uyarılmalıdır ve düzenli tam kan sayımları ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bu gibi hastalarda azatioprinin metabolizması bozulabilir ve bu nedenle azatioprinin dozu önerilen dozun en alt sınırına düşürülmelidir. Eğer karaciğer ya da hematolojik toksisite oluşursa doz daha da azaltılmalıdır.

Kısıtlı veriler azatioprinin hipoksantin-guanin-fosforibosiltransferaz eksikliği (Lesch-Nyhan sendromu) olan hastalara yararlı olmadığını belirtmektedir. Dolayısıyla bu gibi hastalarda ilacın anormal metabolizması göz önüne alındığında, bu hastalara azatioprin önermek doğru olmayacaktır.

Mutajenisite

Azatioprin ile tedavi edilen erkek ve kadın hastalarda kromozomal anormallikler gösterilmiştir. Azatioprinin bu anormalliklerin gelişimindeki rolünü değerlendirmek güçtür.

Karsinojenisite (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler)

İmmünesupresif tedavi alan hastalarda non - Hodgkin lenfoma ve diğer malignan kanserlerin, özellikle cilt kanserleri (melanoma ve non - melanoma), sarkomalar (Kaposi ve Kaposi olmayan) ve in situ serviks kanseri gelişme riski artmıştır. Riskin belli bir spesifik ajanın kullanılmasına bağlı olmaksızın immünesupresyonun yoğunluğu ve süresiyle ilgili olduğu görünmektedir. İmmünesupresyonu azaltmanın veya devam ettirmemenin non - Hodgkin lenfoma ve Kaposi sarkomanın gerilemesiyle kısmen veya tamamen ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Multipl immünesupresif ajanları alan hastalar fazla immünesupresyon riski altında olabilir bu nedenle bu tür tedaviler etkili olabileceği en alt seviyede sürdürülmelidir. Genellikle hastalarda cilt kanseri riskini artırdığı için güneş ve UV ışıklarına maruziyet sınırlandırılmalı, ayrıca hastalar koruyucu giysiler giymeli ve yüksek koruyucu faktörlü güneş yağı kullanmalıdır.

Varisella zoster virüs enfeksiyonu (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler)

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu (VZV; Su Çiçeği ve herpes zoster) immünesupresanların uygulanması sırasında şiddetli hale gelebilir. Özellikle aşağıdaki durumlarda dikkatli olunmalıdır.

İmmünesupresanları uygulamaya başlamadan önce hekimin hastada herhangi bir VZV hikayesi olup olmadığı kontrol edilmelidir. Daha önce maruziyetleri belirlemek için

serolojik testlerin yapılması yararlı olabilir. Daha önce herhangi bir maruziyet hikayesi olmayan hastalar su çiçeği veya herpes zosterli kişilerle temastan kaçınmalıdır. Eğer hasta VZV'ye maruz kalmışsa hastaların su çiçeği veya herpes zoster geliştirmesini önlemek için özel ilgi gösterilmelidir ve varisella zoster immünglobuliniyle (VZIG) pasif immünizasyon düşünülebilir.

Eğer hasta VZV ile enfekte ise, antiviral ve destekleyici tedavi dahil uygun ölçümler yapılmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Allopurinol/oksipurinol/tiopurinol

Allopurinol, oksipurinol ve tiopurinol ile ksantin oksidaz aktivitesinin inhibisyonu biyolojik olarak aktif 6-tioinosinik asidin biyolojik olarak inaktif 6-tioürik aside dönüşümünün azalması ile sonuçlanır. Allopurinol, oksipurinol ve/veya tiopurinol, 6-merkaptopurin veya azatioprin ile birlikte verildiğinde, 6-merkaptopurin ve azatioprin dozunun orijinal dozunun dörtte birine indirilmesi gerekir.

Nöromüsküler blokerler

Azatioprin, süksinilkolin gibi depolarizan ilaçların oluşturduğu nöromüsküler blokajı artırabilir ve tüboküarin gibi nondepolarizan ilaçların oluşturduğu blokajı azaltabilir. Bu etkileşimlerin gücünde değişiklikler olabilir.

Varfarin

Azatioprin ile verildiğinde varfarinin antikoagulan etkisinin inhibisyonu bildirilmiştir.

Sitostatik / miyelosupresif ilaçlar

Mümkünse sitostatik ilaçların ya da penisilamin gibi miyelosupresif etkisi olan ilaçların beraber uygulanmasından kaçınılmalıdır. Azatioprin ve kotrimoksazol arasında ciddi hematolojik anormalliklerle sonuçlanan birbirleriyle zıt etkileşim raporları vardır.

Azatioprin ve kaptoprilin birlikte uygulanması sonucu gelişmiş hematolojik anormallik bildirilen bir vaka da bulunmaktadır.

Simetidin ve indometazinin azatioprin ile beraber kullanıldığında artabilen miyelosupresif etkileri vardır.

Aminosalisilatlar

Aminosalisilat türevi ilaçların (örneğin olsalazin, mesalazin ya da sulfasalazin) tiopurin metiltransferaz enzimini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* bulgular bulunması nedeniyle bu ilaçlar azatioprin tedavisi almakta olan hastalara çok dikkatle uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Diğer etkileşimler

Furosemidin *in vitro* olarak insan karaciğer dokusunda azatioprinin metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir. Klinik olarak önemi bilinmemektedir.

Aşılar

Azatioprinin immünoşpresif aktivitesi canlı aşılar da atipik ve potansiyel zarara neden olabilir ve bu nedenle azatioprin ile tedavi olan hastalara canlı aşı uygulanması teorik olarak kontrendikedir.

Ölü aşılar azaalmış bir yanıt olasıdır ve bu tür bir yanıt azatioprin ve kortikosteroid kombinasyonu ile tedavi olan hastalar arasında hepatit B aşısına karşı görülmüştür.

Küçük bir klinik çalışma göstermiştir ki, standart tedavi dozlarında azatioprin, polivalan pnömokok aşısına karşı gelişen, ortalama antikapsüler spesifik antikor düzeyinin ölçümüyle değerlendirilen koruyucu bağışıklık cevabını olumsuz yönde etkilememektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Azatioprin, risk/yarar değerlendirmesi yapılmadan, hamile veya yakın zamanda hamile kalma ihtimali olan hastalara verilmemelidir.

Teratojenite

İnsanlar da azatioprinin teratojenitesiyle ilgili kanıtlar net değildir. Tüm sitotoksik kemoterapilerde olduğu gibi, eşlerden herhangi biri azatioprin alıyorsa etkili kontraseptif önlemler tavsiye edilmelidir.

Mutajenite

Azatioprin ile tedavi edilen annelerin çocuklarında lenfositlerde zamanla yok olan kromozomal anormallikler gösterilmiştir. Çok nadir bildirilen vakalar hariç azatioprin ile tedavi edilen annelerin çocuklarında herhangi bir belirgin fiziksel anomalite bulgusu görülmemiştir. Çeşitli hastalıklarda azatioprin ile tedavi edilen hastalarda azatioprin ve uzun dalgalı ultraviyole ışığın sinerjik klastojenik etki gösterdiği görülmüştür.

Gebelik dönemi

Azatioprine maternal maruziyet sonrasında özellikle kortikosteroidler ile birlikte kullanımda prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığına ilişkin bildirimler mevcuttur. Ayrıca maternal veya paternal maruziyet sonrasında spontan düşüklükler de bildirilmiştir.

Azatioprinin maternal uygulanması sonrasında azatioprin ve/veya metabolitleri fetal kanda ve amnion sıvısında düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Gebelik süresince anneleri azatioprin kullanan yeni doğanların belli bir kısmında lökopeni ve/veya trombositopeni bildirilmiştir. Hematolojik monitörizasyona gebelik sırasında azami dikkat gösterilmesi tavsiye edilmektedir.

Azatioprin, risk/yarar değerlendirilmesi yapılmadan gebelik döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Azatioprin tedavisi alan kadınların kolostrumunda ve göğüs sütünde 6-merkaptopurin belirlenmiştir.

Azatioprin, anne sütüne geçer. Emziren annelerde kullanımı önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kronik renal yetmezliğin azatioprin uygulamasıyla beraber renal transplantasyonla düzeltilmesine hem erkek, hem kadın transplant alıcılarında fertilitede artış eşlik etmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Azatioprinin araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkisi ile ilgili bilgi yoktur. İlacın farmakolojisine göre bu aktiviteler üzerinde zararlı bir etki öngörülememektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

Azatiopriini tek başına veya diğer immüsupresanlarla özellikle kortikosteroidlerle kombine olarak alan hastalar, şiddetli atipik varisella enfeksiyonu, herpes zoster ve diğer enfeksiyöz ajanlar dahil viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı bir duyarlılık artışı gösterirler (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Seyrek: Non - Hodgkin lenfoma, cilt kanserleri (melanom ve non - melanom), sarkomlar (Kaposi ve Kaposi olmayan), in situ serviks kanseri, akut myeloid lösemi ve myelodisplazi seyrek görülür (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği fonksiyonunun baskılanması, lökopeni

Yaygın: Trombositopeni

Yaygın olmayan: Anemi

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

Azatioprin daha sıklıkla lökopeni ancak bazen anemi, trombositopeni ve seyrek olarak agranülositoz pansitopeni ve aplastik anemi olarak ifade edilen dozla ilişkili genellikle geri dönüşümlü kemik iliği fonksiyonunun baskılanmasına sebep olabilir. Bu gibi durumlar özellikle miyelotoksisiteye yatkınlığı olan hastalarda, örneğin tiopurin metiltransferaz enziminin (TPMT) eksikliğinde, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan ve azatioprin dozunun azaltılmasında başarısız olunan hastalarda ve aynı zamanda allopurinol tedavisi alıyorlar ise meydana gelebilir.

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite reaksiyonları.

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

Zaman zaman idiyosinkratik hipersensitivite niteliğinde görülen çeşitli farklı klinik sendromlar azatioprin uygulanmasını takiben tanımlanmıştır. Bu sendromlar, genel halsizlik, baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare, ateş, titreme, ekzantem, kızartı vaskülit, adale ağrıları, artralji, hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestazis (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler – Hepatobiliyer hastalıklar).

Pek çok vakada, azatioprin ile bir bağlantı olduğu kanıtlanmıştır.

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

Azatioprine karşı bir hipersensitivite reaksiyonunun izlenmesinde, devam eden azatioprin uygulamasının gerekliliği kişilere göre dikkatle değerlendirilmelidir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Reversibl pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı hali (sadece azatioprin tabletlerle).

Yaygın olmayan: Pankreatit.

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

Hastaların az bir kısmında, ilk kez azatioprin aldıklarında mide bulantısı görülür. Mide bulantısı, tabletlerin yemeklerden sonra verilmesi halinde ortadan kalkmaktadır.

İmmünosupresif tedavi uygulanan transplant alıcılarında kolit, divertikülit ve barsak perforasyonu dahil ciddi komplikasyonlar tanımlanmıştır. Ancak etioloji tamamen tespit edilmemiştir ve yüksek doz kortikosteroidler de uygulanabilir. Azatioprin ile tedavi edilmiş enflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde, ilacın tekrar verilmesi ile nükseden şiddetli diyare görülmüştür. Bu gibi hastaları tedavi ederken, semptomlardaki alevlenmenin ilaca bağlı olabileceği ihtimali her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Azatioprin ile tedavi olan hastaların küçük bir yüzdesinde, özellikle renal transplant hastalarında ve enflamatuvar barsak hastalığı teşhis edilmiş kişilerde pankreatit bildirilmiştir. Her ne kadar yeniden uygulama bazı durumlarda azatioprin ile pankreatit arasında bir ilişkinin varlığını doğrulamış ise de, pankreatit vakalarını genellikle bir ilaca bağlamak güçtür.

Hepato bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Kolestaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme.

Seyrek: Hayati tehlike yaratabilecek hepatik hasar.

Azatioprin tedavisine bağlı olan kolestaz ve karaciğer fonksiyonunun bozulması bazen bildirilmiştir ve genellikle tedavinin kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Bu durum hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler – Bağışıklık sistemi hastalıkları).

Nadir, fakat hayati tehlikesi olan hepatik hasar, özellikle transplant hastaları olmak üzere azatioprinin uzun dönem uygulamasına bağlı olarak bildirilmiştir. Hastalardaki histolojik

bulgular sinüzoidal dilatasyon, peliozis hepatis, vena oklizif hastalığı, nodüler rejeneratif hiperplazi ile uyumludur. Bazı durumlarda azatioprinin kesilmesi karaciğer histolojisinde ve semptomlarında geçici veya kalıcı düzelmelerle sonuçlanmıştır.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi, fotosensitivite.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nedeni belli olmayan enfeksiyonlar, boğaz ülserasyonu, morarma ve kanama, azatioprinin aşırı dozunun ana belirtileridir. Bunlar 9-14 gün sonra maksimal seviyeye çıkabilecek kemik iliği depresyonu sonucudur. Bu belirtiler, tek bir akut aşırı dozdan ziyade, kronik aşırı dozdan sonra görülmektedir. 7.5 g azatioprin ile tek bir aşırı doz alan hasta hakkında bilgi vardır. Bu aşırı dozaj ile hemen ortaya çıkan belirtiler orta şiddette lökopeni ve karaciğer fonksiyonlarındaki ılımlı bozuklukları takiben bulantı, kusma ve diyaredir. İyileşme sekelsiz olmuştur.

Spesifik bir antidot yoktur. Gastrik lavaj kullanılmaktadır. Gelişebilecek advers olaylar için acil tedaviyi mümkün kılmak üzere, hematolojik izleme de dahil olarak daha sonra bir gözlem gerekmektedir. Azatioprin kısmen diyaliz edilebilse de, aşırı dozda azatioprin alan hastaların diyaliz değerleri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresant

ATC kodu: L04AX01

Etki mekanizması

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

Pürin antimetaboliti işlevini gören 6-MP'in açığa çıkarılması.

SH gruplarının alkilasyon ile olası blokajı.

Nükleik asit biyosentezinde pek çok yolun inhibe edilmesi ve böylece, immün cevabın verilmesi ve şiddetlenmesi ile ilgili hücrelerin proliferasyonunun önlenmesi.

Pürin tioanalogların dahil edilmesi ile deoksiribonükleik asidin (DNA) zarar görmesi.

Bu mekanizmalardan dolayı, azatioprinin terapötik etkisi ancak birkaç hafta ya da ay sonra açığa çıkabilir.

Azatioprin, 6-merkaptopurinin (6-MP) bir imidazol türevidir. Metilnitroimidazolün aktivitesi açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Ancak, bazı sistemlerde 6-MP'nin aktivitesi ile karşılaştırıldığında azatioprinin aktivitesini değiştirdiği gözlenmiştir.

Toksitesi ya da etkinliği bakımından azatioprin veya 6-MP plazma konsantrasyonlarının tayininin prognostik bir değeri yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yolla uygulandığında azatioprinin üst gastrointestinal yoldan iyi bir emilimi vardır.

Dağılım:

³⁵S-azatioprin ile fareler üzerinde yapılan araştırmalar, herhangi bir dokuda aşırı yüksek bir konsantrasyonun varlığını göstermemiştir, ancak beyinde çok az ³⁵S bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Azatioprin metabolizmasında oluşan nükleotidler, hücre zarlarından geçmez ve bu nedenle vücut sıvılarında dolaşamaz.

In vivo ortamda hızla 6-MP'e ve metilnitroimidazole parçalanır. 6-MP, hücre zarlarını geçer ve intraselüler olarak, esas aktif nükleotid olan tiinosinik asit içeren pürin tioanaloglarına dönüşür. Dönüşüm hızı kişiden kişiye değişir. 6-MP, inaktif metabolit olan tiourik aside okside olur. Bu oksidasyon, allopurinol tarafından inhibe edilen bir enzim olan ksantin oksidaz tarafından sağlanır.

Eliminasyon:

Doğrudan doğruya verildiğinde ya da *in vivo* azatioprininden türediğinde 6-MP, esas olarak, inaktif oksitlenmiş metabolit tiourik asit olarak elimine edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Gebe sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda organogenez dönemi boyunca 5 – 15 mg/kg/vücut ağırlığı/gün dozunda verilen azatioprin kullanılmıştır ve değişken derecede fetal anomaliler görülmüştür.

Tavşanlarda 10 mg/kg/vücut ağırlığı/gün dozunda teratojenite ortaya konmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Patates nişastası

Povidone K25

Silika, koloidal anhidr

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde ve orijinal ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polietilen şişede 100 tablet.

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

MED İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.

Buyuka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3

Ümraniye / İstanbul

Tel : (0216) 656 67 00

Faks : (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

117/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ