

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IMURAN 25 mg film kaplı tablet
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablette:
Azatioprin (INN) 25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Turuncu, yuvarlak, bikonveks ve üzerinde "GX EL5" basılı film-kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

IMURAN, tek başına, ya da daha sık olarak, bağışıklık cevabını etkileyen diğer maddeler (genellikle kortikosteroidler) ve yöntemlerle birlikte uygulanan bir immüsupresan 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.

IMURAN, kortikosteroidlerle ve/veya diğer immüsupresif 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.

IMURAN, 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,
Dermatomiyosit/polimiyosit,
Otoimmün kronik aktif hepatit,
Pemfigus vulgaris,
Poliarteritis nodosa,
Otoimmün hemolitik anemi,
Kronik refrakter idiyopatik trombositopenik purpura.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0M0FyS3k0M0FyM0FyZmxXM0Fy

Transplantlar

Uygulanan immüsupresif rejime bağı 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, IMURAN 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 bağı olarak ayarlanmalıdır.

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

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

Uygulama şekli:

Oral

IMURAN, yemek veya süttten en az bir saat önce veya üç saat sonra verilmelidir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliğı:

Böbrek yetmezliğı olan hastalarda doz aralığının en alt sınırında olan dozlar önerilir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliğı:

Karaciğer yetmezliğı olan hastalarda doz aralığının en alt sınırında olan dozlar önerilir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popölasyon:

Transplantlar ve Diğer Endikasyonları

Bkz. Pozoloji ve uygulama şekli – Yetişkinler.

Geriatrik popölasyon:

(*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli – Böbrek Yetmezliğı ve Karaciğer Yetmezliğı)

Yaşlı hastalara IMURAN uygulanması ile ilgili deneyim sınırlıdır. Mevcut veriler yaşlı hastalardaki yan etki sıklığının IMURAN ile tedavi olan diğer hastalardan daha yüksek olduğunu kanıtlamamasına karşın, verilen doz aralığının alt sınırında olması tavsiye edilmektedir (*bkz.* 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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

IMURAN 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.

IMURAN 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 miyelosupresif etkilerine karşı aşırı derecede duyarlı olabilirler ve bu ajanı içeren IMURAN 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 IMURAN ile birlikte verilmesi ile daha da şiddetlenebilir. Ayrıca 6 – merkaptopürini (azatioprinin aktif metaboliti) diğer sitotoksiklerle (*bkz.* 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.

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

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

Mutajenisite

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

Zamanla ortadan kalkan kromozomal anormallikler IMURAN ile tedavi edilen hastaların çocuklarında lenfositlerinde gösterilmiştir. Son derece seyrek görülen durumlar dışında, IMURAN ile tedavi edilen hastaların çocuklarında fiziksel bir anormallik kanıtının ortaya çıktığı gözlenmemiştir.

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

Karsinogenisite (*bkz.* İstenmeyen Etkiler)

Immunsupresif tedavi alan hastalarda non - Hodgkin lenfoma ve diğer malignant 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 immunsupresyonun yoğunluğu ve süresiyle ilgili olduğu görünmektedir. Immunsupresyonu azaltmanın veya devam ettirmemenin non - Hodgkin lenfoma ve Kaposi sarkomanın gerilemesiyle kısmen veya tamamen ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Multipl immunsupresif ajanları alan hastalar fazla immunsupresyon 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.* İstenmeyen Etkiler)

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

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

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

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 IMURAN ile birlikte verildiğinde, 6-merkaptopürin ve IMURAN dozunun orijinal dozunun dörtte birine indirilmesi gerekir.

Nöromüsküler blokerler

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

Varfarin

IMURAN ile verildiğinde varfarinin antikoagulan etkisinin inhibisyonu bildirilmiştir.

Sitostatik / miyelosupresif ilaçlar

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

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

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

Aminosalisilatlar

Aminosalisilat türevi ilaçların (örneğin olsalazin, mesalazin ya da sulfasalazin) tiopürin metiltransferaz enzimini inhibe ettiğini gösteren *in vitro* bulgular bulunması nedeniyle bu ilaçlar IMURAN tedavisi almakta olan hastalara çok dikkatle uygulanmalıdır (*bkz.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

Diğer etkileşimler

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

Aşılar

IMURAN'ın immunosupresif aktivitesi canlı aşılarla atipik ve potansiyel zarara neden olabilir ve bu nedenle IMURAN ile tedavi olan hastalara canlı aşı uygulanması teorik olarak kontrendikedir.

Ölü aşılarla azalmış bir yanıt olasıdır ve bu tür bir yanıt IMURAN ve kortikosteroid kombinasyonu ile tedavi olan hastalar arasında hepatit B aşısına karşı görülmüştür.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, azatioprinin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

IMURAN'a özellikle kortikosteroidlerle kombine olarak maternal maruziyet sonrasında prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlar bildirilmiştir. Ayrıca maternal veya paternal maruziyet sonrasında spontan düşüklükler bildirilmiştir.

IMURAN'ın maternal uygulanması sonrasında azatioprine ve/veya metabolitleri fetal kanda ve amnion sıvısında düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Gebeliklerinin başından beri anneleri IMURAN alan yeni doğanların belli bir kısmında lökopeni ve/veya trombositopeni bildirilmiştir. Hematolojik monitörizasyon açısından gebelik sırasında azami dikkat gösterilmesi tavsiye edilmektedir.

Laktasyon dönemi

IMURAN tedavisi alan kadınların kolostrumunda ve göğüs sütünde 6-merkaptopürin belirlenmiştir.

IMURAN tedavisi gören annelerin emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

IMURAN'ın araç veya makine kullanma becerisi üzerindeki etkisi ile ilgili bilgi yoktur. İlacın farmakolojisine göre bu aktiviteler üzerindeki zararlı bir etkiyi öngörülemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

IMURAN'ı tek başına veya diğer immunsupresanlarla 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.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

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.* Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel 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, immunsupresan 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 görülmektedir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği fonksiyonunun baskılanması, lökopeni

Yaygın: Trombositopeni

Yaygın olmayan: Anemi

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

IMURAN 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 tiopürin metiltransferaz enziminin (TPMT) eksikliğinde, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan ve IMURAN dozunun azaltılmasında başarısız olunan hastalarda ve aynı zamanda allopürinol tedavisi alıyorlar ise meydana gelebilir.

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite reaksiyonları.

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

Zaman zaman idiyosinkratik hipersensitivite niteliğinde görülen çeşitli farklı klinik sendromlar IMURAN 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.* İstenmeyen Etkiler – Hepatobiliyer Bozukluklar).

Pek çok vakada, IMURAN ile bir bağlantı olduğu kanıtlanmıştır.

IMURAN 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.

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

Solunum , göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Reversibl pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı hali (sadece IMURAN tabletlerle).

Yaygın olmayan: Pankreatit.

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

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

İmmünosupresif tedavi uygulanan transplant alıcılarında kolit, divertikülit ve bağırsak perforasyonu dahil ciddi komplikasyonlar tanımlanmıştır. Ancak etiyoloji tamamen tespit edilmemiştir ve yüksek doz kortikosteroidler de uygulanabilir. IMURAN ile tedavi edilmiş enflamatuar bağırsak 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.

IMURAN ile tedavi olan hastaların küçük bir yüzdesinde, özellikle renal transplant hastalarında ve enflamatuar bağırsak hastalığı teşhis edilmiş kişilerde pankreatit bildirilmiştir. Her ne kadar yeniden uygulama bazı durumlarda IMURAN 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.

IMURAN 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.* İstenmeyen Etkiler – Bağışıklık sistem bozuklukları).

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

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

Deri ve deri altı 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 IMURAN 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Nedeni belli olmayan enfeksiyonlar, boğaz ülserasyonu, morarma ve kanama, IMURAN'ın 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 IMURAN 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. IMURAN kısmen diyaliz edilebilse de, aşırı dozda IMURAN alan hastaların diyaliz değerleri bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Immünosupresanlar
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, IMURAN'ın 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.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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 tioürik aside okside olur. Bu oksidasyon, allopurinol tarafından inhibe edilen bir enzim olan ksantin oksidaz tarafından sağlanır.

Eliminasyon:

Doğrudan doğruya verildiğinde ya da *in vivo* azatioprinden türediğinde 6-MP, esas olarak, inaktif oksitlenmiş metabolit tioürik 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

Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

IMURAN 25 mg film kaplı tablet, 100 adet, blisterde

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

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

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

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

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

Tel no: 0 212 340 76 84

8. RUHSAT NUMARASI

09. 04. 2010-129/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ