

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imuran, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg substancji czynnej azatiopryny (*Azathioprinum*) w postaci soli sodowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Jałowy, liofilizowany proszek o barwie żółtej do bursztynowej. Zawartość jonów sodu wynosi około 4,5 mg (0,2 mmol).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imuran jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Stosowany jest w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle glikokortykosteroidami) lub procedurami immunosupresyjnymi. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Podawany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, ograniczając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem ich długotrwale i w dużych dawkach.

Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek.

Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby:

- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe,
- autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby,
- pęcherzycę zwykłą,
- guzkowe zapalenie tętnic,
- autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną,
- przewlekłą samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Imuran w postaci wstrzykiwań należy stosować wyłącznie, gdy nie jest możliwe doustne podawanie leku i tylko do czasu, kiedy leczenie drogą doustną stanie się tolerowane. Imuran w postaci wstrzykiwań przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej.

Dawkowanie ze wskazań transplantologicznych u dorosłych

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

Zaleca się dawkę podtrzymującą w zakresie od 1 do 4 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od klinicznego stanu pacjenta i tolerancji hematologicznej.

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

Dawkowanie w innych wskazaniach u dorosłych

Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę należy dostosować w obrębie podanego zakresu, w zależności od reakcji klinicznej (która może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia) i tolerancji hematologicznej.

Po wystąpieniu wyraźnego działania leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej, utrzymującej działanie lecznicze. Natomiast jeśli w ciągu 3 miesięcy leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Imuran.

Dobowe dawki podtrzymujące mogą wynosić od mniej niż 1 mg/kg m.c. do 3 mg/kg m.c., zależnie od wskazania i reakcji na leczenie, w tym tolerancji hematologicznej.

Dzieci i młodzież

Przeszczepy

Patrz Dawkowanie i sposób podawania - Dawkowanie ze wskazań transplantologicznych u dorosłych

Inne wskazania

Dzieci z nadwagą

Dzieci z nadwagą mogą wymagać większych dawek z zalecanego przedziału dawkowania i z tego powodu zalecane jest ściśle monitorowanie reakcji na leczenie (patrz punkt 5.2 Farmakokinetyka; Specjalne grupy pacjentów; Dzieci z nadwagą).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Dostępne dane nie wykazują większej częstości działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do innych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran. Zalecane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz rozważenie zmniejszenia dawki w przypadku zaburzeń czynności. (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania – Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawkowania (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Interakcje z lekami

W przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów oksydazy ksantynowej, takich jak allopurynol, z azatiopryną niezbędne jest podawanie tylko 25% zazwyczaj stosowanej dawki azatiopryny, ponieważ allopurynol zmniejsza szybkość katabolizmu azatiopryny (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Pacjenci z niedoborem TPMT

Pacjenci z wrodzoną małą aktywnością S-metylotransferazy tiopuryny (TPMT) lub jej brakiem znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka ciężkiej toksyczności azatiopryny przy stosowaniu konwencjonalnego dawkowania azatiopryny i zazwyczaj wymagają znacznego zmniejszenia dawki. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z niedoborem homozygotycznym (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Monitorowanie oraz punkt 5.2 Farmakokinetyka).

Większość pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT może tolerować zalecane dawki azatiopryny, ale niektórzy mogą wymagać zmniejszenia dawki. Dostępne są testy do oznaczania genotypu i fenotypu TPMT (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Monitorowanie oraz punkt 5.2 Farmakokinetyka).

Rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

(Patrz: Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Należy zawsze zachować ostrożność i postępować z produktem leczniczym Imuran w sposób zalecany dla leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, dlatego lek należy rozpuszczać i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki, najlepiej bezpośrednio przed podaniem, a niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Imuran należy rozpuścić dodając 5-15 ml wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór zachowuje trwałość przez okres do 5 dni w temperaturze od 5°C do 25°C.

Po dodaniu 5 ml uzyskanego w ten sposób roztworu do 20-200 ml jednego z następujących płynów do wlewów Imuran zachowuje trwałość do 24 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C):

- 0,45% i 0,9% roztwór chlorku sodu do wlewów dożylnych;
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% roztwór glukozy do wlewów dożylnych.

Jeśli w roztworze wystąpi widoczne zmętnienie lub wytrącą się kryształki, to roztwór należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuszczać, stosując wyłącznie zalecaną objętość wody do wstrzykiwań i rozcieńczać zgodnie z powyższymi zaleceniami. Produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie należy mieszać przed podaniem z innymi niż zalecane powyżej płynami do wlewów ani z innymi lekami.

Sposób podawania produktu leczniczego Imuran w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, rozpuszczony w zalecany sposób jest silnie drażniącym roztworem o pH 10,0–12,0.

Po rozcieńczeniu roztworu w opisany sposób, wartość pH może zawierać się w przedziale 8,0-9,5 (im bardziej rozcieńczony roztwór, tym niższa wartość pH).

Gdy rozcieńczenie nie jest możliwe, roztwór należy wstrzykiwać powoli, nie krócej niż przez 1 minutę, po czym należy bezzwłocznie wstrzyknąć co najmniej 50 ml jednego z zalecanych płynów do wlewów dożylnych.

Należy zachować ostrożność, aby nie doszło do wstrzyknięcia produktu leczniczego Imuran poza żyłę, co może spowodować uszkodzenie tkanek.

4.3 Przeciwwskazania

Imuran jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na azatioprynę lub jakiegokolwiek składnik produktu leczniczego. Nadwrażliwość pacjenta na 6-merkaptopurynę stanowi ostrzeżenie przed możliwością wystąpienia u niego nadwrażliwości na Imuran.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Imuran pacjentek w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości bez wnikliwego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunizacja przy użyciu szczepionki z żywymi organizmami może powodować zakażenie u gospodarzy mających obniżoną odporność. Z tego powodu immunizacje szczepionkami z żywymi organizmami nie są zalecane (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Nie jest zalecane jednoczesne podawanie rybawiryny i azatiopryny. Rybawiryna może zmniejszać skuteczność i zwiększać toksyczność azatiopryny (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Monitorowanie

Istnieją potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran. Produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, jeśli możliwe jest odpowiednie monitorowanie działań toksycznych leku przez cały okres leczenia.

Należy szczególnie uważnie monitorować parametry czynności układu krwiotwórczego oraz zmniejszyć dawkę podtrzymującą produktu leczniczego do możliwie najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze.

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

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

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

Azatiopryna ma działanie toksyczne na wątrobę i należy rutynowo monitorować czynność wątroby podczas leczenia. Częstsze monitorowanie może być wskazane u osób z uprzednio występującą chorobą wątroby lub otrzymujących inne leczenie o potencjalnie toksycznym działaniu na wątrobę. Należy poinformować pacjenta, aby przerwał niezwłocznie leczenie azatiopryną w przypadku gdy zostanie u niego zdiagnozowana żółtaczka.

Osoby z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) mogą być bardziej wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na depresję szpiku kostnego w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Imuran. Efekt mielosupresji może nasilać jednocześnie stosowanie leków hamujących enzym metylotransferazę tiopuryny, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Niektóre laboratoria oferują oznaczanie niedoboru TPMT, nie wykazano jednak by za pomocą takich badań można było zidentyfikować wszystkich pacjentów z ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej. Ponadto donoszono o możliwym związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i mielodysplazją u pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę (aktywny metabolit azatiopryny) wraz z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8). Niektóre laboratoria oferują testy niedoboru TPMT, chociaż nie wykazano, że testy takie identyfikują wszystkich pacjentów zagrożonych ciężką toksycznością. Z tego powodu nadal jest konieczne ściśle monitorowanie liczby krwinek.

Może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, których pierwotne lub wtórne działanie toksyczne to mielosupresja (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji: Leki cytostatyczne i (lub) mielosupresyjne).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Zalecana jest ostrożność podczas podawania azatiopryny pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów i należy dokładnie monitorować reakcję hematologiczną (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Zespół Lesch-Nyhana

Niepełne dane wskazują, że Imuran nie jest skuteczny u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. z zespołem Lesch-Nyhana). Ze względu na zaburzony metabolizm nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Imuran u tych pacjentów.

Mutagenność

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych produktem leczniczym Imuran wykazano nieprawidłowości chromosomalne. Trudno jest ustalić związek między stosowaniem produktu leczniczego Imuran a ww. nieprawidłowościami.

Ustępujące nieprawidłowości chromosomów, wykazano w limfocytach potomków pacjentów leczonych azatiopryną. Z wyjątkiem skrajnie rzadkich przypadków nie zaobserwowano ewidentnych dowodów fizycznych nieprawidłowości u potomków pacjentów leczonych azatiopryną.

Wykazano, że azatiopryna i promieniowanie ultrafioletowe o długich falach mają synergistyczne działanie klastogenne u pacjentów leczonych azatiopryną w szeregu chorób.

Wpływ na płodność

U pacjentów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, poddanych transplantacji nerki z powodu przewlekłej niewydolności i w związku z tym leczonych produktem leczniczym Imuran, zaobserwowano wzrost płodności (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość (patrz również punkt 4.8)

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin's*) i innych nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i *non-Kaposi*) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Ryzyko związane jest bardziej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem jakiegoś konkretnego leku. Opisywano, że po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leczenia immunosupresyjnego może dochodzić do częściowej lub całkowitej regresji chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin's*) i mięsaków Kaposiego.

Pacjenci otrzymujący kilka leków immunosupresyjnych narażeni są na zwiększoną immunosupresję, dlatego też należy stosować najniższe dawki terapeutyczne.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry należy zminimalizować ekspozycję na promieniowanie UV i światło słoneczne. W tym celu należy zalecić pacjentom noszenie odzieży chroniącej przed promieniowaniem UV oraz używanie kremów fotoprotekcyjnych zawierających silne filtry anty-UV.

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

Podawanie środków immunosupresyjnych może zastrzyć przebieg kliniczny zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*varicella zoster virus, VZV*). Należy zachować ostrożność, a w szczególności przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, lekarz powinien się upewnić czy pacjent przebył zakażenie VZV. Podczas ustalania historii ewentualnej ekspozycji przydatne są badania serologiczne. Pacjenci z negatywnym wywiadem w kierunku ekspozycji na VZV powinni unikać kontaktu z osobami z objawami ospy wietrznej lub półpaśca. Po ewentualnej ekspozycji na VZV, należy otoczyć pacjenta szczególną opieką, aby uniknąć rozwinięcia się zakażenia VZV, należy także rozważyć bierną immunizację poprzez podanie immunoglobuliny (*VZIG- Varicella Zoster Immunoglobulin*).

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

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML, zakażenie oportunistyczne wywołane wirusem JC, zgłaszano u pacjentów otrzymujących azatioprynę z innymi lekami immunosupresyjnymi. Leczenie immunosupresyjne należy wstrzymać przy pierwszych objawach wskazujących na PML i należy przeprowadzić odpowiednią ocenę w celu ustalenia diagnozy (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki

Aktywność immunosupresyjna azatiopryny może prowadzić do nietypowej i potencjalnie szkodliwej reakcji na żywe szczepionki i z tego powodu nie jest zalecane podawanie żywych szczepionek pacjentom poddawany leczeniu azatiopryną (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Prawdopodobne jest osłabienie odpowiedzi na zabite szczepionki, taką reakcję na szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B obserwowano u pacjentów leczonych skojarzeniem azatiopryny i kortykosteroidów.

Małe badanie kliniczne wykazało, że standardowe dawki terapeutyczne azatiopryny nie mają szkodliwego wpływu na reakcję na poliwalentną szczepionkę przeciw pneumokokom, jak oceniono na podstawie średniego stężenia swoistych przeciwciał przeciwtoczkowych.

Wpływ jednocześnie podawanych leków na azatioprynę

Rybawiryna

Rybawiryna hamuje działanie enzymu dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH), prowadząc do mniejszego wytwarzania aktywnych nukleotydów 6-tioguaniny. Zgłaszano występowanie ciężkiej mielosupresji po jednoczesnym podawaniu azatiopryny i rybawiryny, z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne podawanie (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz punkt 5.2 Farmakokinetyka: Metabolizm).

Leki cytostatyczne o działaniu mielosupresyjnym (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

Jeśli to możliwe należy unikać jednoczesnego podawania leków cytostatycznych lub leków mogących mieć działanie mielosupresyjne, takich jak penicylamina. Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych w wyniku interakcji azatiopryny z kotrimoksazolem.

Donoszono również o możliwości wystąpienia zaburzeń hematologicznych wskutek jednoczesnego podawania azatiopryny i inhibitorów ACE.

Istnieją sugestie, że cymetydyna i indometacyna mogą mieć działanie mielosupresyjne, które może być nasilone przez jednoczesne podawanie azatiopryny.

Allopurynol/oksypurynol/tiopurynol

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co ogranicza przekształcanie biologicznie czynnego kwasu 6-tioinozynowego w biologicznie nieczynny kwas 6-tiomoczowy. W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu, oksypurynolu i (lub) tiopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 25% dawki oryginalnej (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: Interakcje z lekami).

Aminosalicylany

Wykazano *in vitro* i *in vivo*, że pochodne aminosalicylanów (np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna) hamują enzym TPMT. Z tego powodu może być konieczne rozważenie mniejszych dawek azatiopryny w przypadku jednoczesnego podawania z pochodnymi aminosalicylanów (patrz również punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Metotreksat

Metotreksat (20 mg/m² doustnie) zwiększał AUC 6-merkaptopuryny o około 31%, a metotreksat (2 lub 5 mg/m² dożylnie) zwiększał AUC 6-merkaptopuryny odpowiednio o 69 i 93%. Z tego powodu w przypadku jednoczesnego podawania azatiopryny z dużymi dawkami metotreksatu należy dostosować dawkę w celu podtrzymania odpowiedniej liczby białych krwinek.

Wpływ azatiopryny na inne leki

Leki przeciwzakrzepowe

Opisano przypadki zahamowania przeciwzakrzepowego działania warfaryny i acenokumarolu w przypadku jednoczesnego podawania z azatiopryną, dlatego mogą być konieczne większe dawki leku

przeciwwkrzepowego. Zalecane jest dokładne monitorowanie testów krzepnięcia w przypadku jednoczesnego podawania leków przeciwwkrzepowych z azatiopryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Teratogenność

W badaniach ciężarnych samic szczurów, myszy i królików, którym w okresie organogenezy podawano azatioprynę w dobowej dawce 5-15 mg/kg m.c., wykazano wady rozwojowe płodów o różnym stopniu nasilenia. Wyraźne działanie teratogenne odnotowano u samic królika po stosowaniu leku w dobowej dawce 10 mg/kg m.c.

Dowody na teratogeny wpływ produktu leczniczego Imuran u ludzi są wątpliwe. Tak jak w przypadku innych środków cytotoksycznych należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, gdy którykolwiek z partnerów otrzymuje Imuran.

Mutagenność

U potomstwa pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran wykazano nieprawidłowości chromosomalne w limfocytach, ustępujące w miarę upływu czasu. Poza bardzo rzadkimi przypadkami nie notowano natomiast żadnych wyraźnych wad fizycznych. Azatiopryna oraz naświetlanie promieniami UV o długim zakresie fali wykazują synergistyczny efekt klastogeny u pacjentów leczonych azatiopryną z powodu różnych chorób.

Ciąża

Wykazano znaczne przenikanie przezłożyskowe i przezowodniowe azatiopryny i jej metabolitów od matki do płodu.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Imuran pacjentek w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości bez wnikliwego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia

Opisywano przypadki porodów przedwczesnych i urodzeń noworodków z małą masą urodzeniową przez matki przyjmujące Imuran, szczególnie w połączeniu z glikokortykosteroidami. Obserwowano również poronienia samoistne w sytuacjach, kiedy matka lub ojciec przyjmowali azatioprynę.

U niektórych noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę przez cały okres ciąży, odnotowano leukopenię i (lub) małopłytkowość. Należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie parametrów morfologii krwi podczas ciąży.

Stosowanie podczas karmienia piersią

U kobiet leczonych azatiopryną wykazano obecność 6-merkaptopuryny w sianie i mleku. Nie zaleca się, aby matki otrzymujące azatioprynę karmiły piersią.

Płodność

Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Wpływ na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Na podstawie mechanizmu działania azatiopryny nie przewiduje się niekorzystnego działania leku w tym zakresie.

4.8 Działania niepożądane

Dla tego produktu leczniczego brak współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Może ona zależeć od wskazań. Przyjęto następujące kryteria dla sklasyfikowania częstości ich występowania: ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Niezbyt często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza glikokortykosteroidami, wykazano większą podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, a także występowanie ciężkiego lub nietypowego przebiegu zakażeń wywołanych VZV i innymi czynnikami infekcyjnymi (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: zgłaszano przypadki PML powiązanej z wirusem JC po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

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

Rzadko: nowotwory, w tym chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's), nowotwory skóry (czerniaki i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi), rak szyjki macicy *in situ*, ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja (patrz punkt 4.4).

Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych i innych nowotworów, zwłaszcza skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i *non-Kaposi*) oraz raka szyjki macicy *in situ* wzrasta u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Dotyczy to szczególnie biorców przeszczepów podlegających intensywnej immunosupresji, u których należy stosować w leczeniu podtrzymującym najmniejsze skuteczne dawki. Zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych u pacjentów leczonych immunosupresyjnie na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z ogólną populacją wydaje się przynajmniej częściowo związane z chorobą podstawową.

Rzadko opisywano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre z nich z towarzyszącymi zmianami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia.

Często: małopłytkowość.

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwono krwinkowego.

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

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran obserwowano odwracalne, zależne od dawki zwiększenie średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Stwierdzano również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występowały rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Opisywano nieliczne przypadki kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu produktu leczniczego Imuran, które wydają się spowodowane reakcjami idiosynkratycznymi. Objawy kliniczne obejmują: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wykwity skórne, wysypkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz: Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych). W wielu przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło związek tych objawów z jego stosowaniem.

Natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz, w razie konieczności, wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowało w większości przypadków całkowite ustąpienie objawów. Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na Imuran, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: odwracalne śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: zapalenie trzustki.

Bardzo rzadko: zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelit.

U leczonych immunosupresyjnie pacjentów po przeszczepieniu narządów odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenie jelita grubego i uchyłków oraz perforację jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki glikokortykosteroidów. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. Stosując Imuran u tych pacjentów należy pamiętać, że sam lek może zaostrzać objawy choroby.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit. Trudno jest ustalić związek przyczynowy między zapaleniem trzustki, a konkretnym lekiem, jednak w kilku przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło jego związek z wystąpieniem tej choroby.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zastój żółci i pogorszenie czynności wątroby.

Rzadko: uszkodzenie wątroby zagrażające życiu.

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

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, odnotowano rzadkie, ale stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta przypadki uszkodzenia wątroby. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyńowych, zmiany o typie *peliosis hepatis*, chorobę żylną-okluzyjną oraz guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby. Odstawienie azatiopryny powodowało czasem tymczasowe lub stałe ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: łysienie.

Łysienie opisywano u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran oraz innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia. Związek między stosowaniem azatiopryny a łysieniem nie jest udowodniony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Nietypowe zakażenia, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienia są głównymi objawami przedawkowania produktu leczniczego Imuran. Wynikają one z supresyjnego działania leku na szpik kostny, które może być największe po 9-14 dniach. Wystąpienie powyższych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym, niż po przyjęciu pojedynczej, dużej dawki leku. Donoszono o spożyciu jednorazowo 7,5 g azatiopryny. Bezpośrednio po przyjęciu leku wystąpiły nudności, wymioty i biegunka, później odnotowano nieznaczną leukopenię i niewielkie zmiany czynności wątroby. W trakcie powrotu do zdrowia nie wystąpiły inne problemy.

Postępowanie:

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

Dalsze leczenie powinno być oparte na wskazaniach klinicznych lub zaleceniach krajowego ośrodka ostrych zatruc, jeśli dostępne.

Wartość dializy u pacjentów po przedawkowaniu produktu Imuran nie jest znana, chociaż azatiopryna może być częściowo dializowana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04AX01

Mechanizm działania

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

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

Ze względu na mechanizm działania produktu leczniczego Imuran działanie terapeutyczne leku ujawnia się dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie azatiopryny jest niepełne i zmienne. Mediana (zakres) bezwzględnej dostępności biologicznej 6-MP po podaniu 50 mg azatiopryny wynosi 47% (27-80%). Stopień wchłaniania azatiopryny jest zbliżony w układzie pokarmowym, w tym w żołądku, jelicie czczym i kątnicy. Jednak stopień wchłaniania 6-MP po podaniu azatiopryny jest zmienny i różni się w zależności od miejsca wchłaniania, z największym stopniem wchłaniania w jelicie czczym, następnie w żołądku i potem w kątnicy.

Chociaż brak jest badań wpływu pokarmu na azatioprynę, przeprowadzono badania farmakokinetyczne 6-MP, które są odpowiednie dla azatiopryny. Średnia względna dostępność biologiczna 6-MP wynosiła około 26% mniej po podaniu z jedzeniem i mlekiem w porównaniu z poszczeniem nocnym. 6-MP nie jest stabilna w mleku ze względu na obecność oksydazy ksantynowej (30% rozkład w ciągu 30 minut) (patrz Farmakokinetyka: Metabolizm). Azatioprynę należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 3 godziny po jedzeniu lub wypiciu mleka (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji azatiopryny w stanie równowagi dynamicznej jest nieznana. Średnia ($\pm$ SD) pozorna objętość dystrybucji 6-MP w stanie równowagi dynamicznej wynosi 0,9 ($\pm$ 0,8) l/kg, chociaż może być to zaniżone, ponieważ klirens 6-MP zachodzi w całym organizmie (a nie tylko w wątrobie).

Stężenie 6-MP w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niskie lub nieistotne po podaniu dożylnym lub doustnym 6-MP.

Metabolizm

Azatiopryna jest ulega szybkiemu rozkładowi *in vivo* przez transferazę S-glutationową na 6-MP i komponent metylnitroimidazolowy. 6-MP łatwo przenika przez błony komórkowe i jest rozlegle metabolizowana przez wiele wieloetapowych szlaków do aktywnych i nieaktywnych metabolitów, bez przewagi żadnego enzymu. Z powodu złożonego metabolizmu zahamowanie jednego enzymu nie wyjaśnia wszystkich przypadków braku skuteczności i (lub) wyraźnej mielosupresji. Przeważające enzymy odpowiedzialne za metabolizm 6-MP lub jej późniejszych metabolitów to: polimorficzny enzym S-metylotransferaza tiopurynowa (TPMT) (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Monitorowanie i Interakcje: Aminosalicylany), oksydaza ksantynowa (patrz Interakcje: Allopurinol/oksypurinol/tiopurinol i Farmakokinetyka: Wchłanianie), dehydrogenaza monofosforanu inozyny (IMPDH) (patrz Interakcje: Rybawiryna) i fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa (HPRT). Dodatkowe enzymy biorące udział w tworzeniu aktywnych i nieaktywnych metabolitów to: syntetaza guanozynomonofosforanu (GMPS, która tworzy nukleotydy tioguaniny) i pirofosfataza inozynotrifosforanu (ITPaza). Azatiopryna sama jest również metabolizowana przez oksydazę aldehydową tworząc 8-hydroksy azatioprynę, która może być aktywna. Jest również wiele nieaktywnych metabolitów tworzonych innymi szlakami.

Istnieją dowody, że polimorfizmy w genach kodujących różne układy enzymów biorące udział w metabolizmie azatiopryny mogą prognozować działania niepożądane na leczenie azatiopryną.

S-metylotransferaza tiopuryny (TPMT)

Aktywność TPMT jest odwrotnie proporcjonalnie powiązana ze stężeniem w erytrocytach nukleotydów tioguaniny pochodzących od 6-MP, co prowadzi do większego zmniejszenia liczby białych krwinek i neutrofilii. U osób z niedoborem TPMT występują bardzo wysokie cytotoksyczne stężenia nukleotydów tioguaniny.

Oznaczanie genotypu może określić wzór alleli pacjenta. Obecnie 3 allele—TPMT*2, TPMT*3A i TPMT*3C—występują u około 95% osób ze zmniejszonymi poziomami aktywności TPMT. Około 0,3% (1:300) pacjentów ma dwa niefunkcjonalne allele (niedobór homozygotyczny) genu TPMT i ma małą lub niewykrywalną aktywność enzymu. Około 10% pacjentów ma jeden niefunkcjonalny allel TPMT (heterozygoty), co prowadzi do niskiej lub umiarkowanej aktywności TPMT, a 90% osób ma normalną aktywność TPMT z dwoma funkcjonalnymi allelami. Może również występować grupa około 2% osób z bardzo dużą aktywnością TPMT. Testy fenotypu określają poziom nukleotydów tiopuryny lub aktywności TPMT w erytrocytach i mogą również dostarczać pożytecznych informacji (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Eliminacja

Po podaniu doustnym 100 mg azatiopryny znakowanej ³⁵S 50% radioaktywności jest wydalone w moczu i 12% w kale po 24 godzinach. W moczu głównym związkiem był nieaktywny utleniony metabolit kwas tiomoczowy. Poniżej 2% jest wydalone w moczu w postaci azatiopryny lub 6-MP. Azatiopryna ma wysoki współczynnik ekstrakcji z klirensiem całkowitym powyżej 3 l/min u zdrowych ochotników. Brak danych dotyczących klirensu nerkowego lub okresu półtrwania azatiopryny. Klirens nerkowy 6-MP i okres półtrwania 6-MP wynosi odpowiednio 191 ml/min/m² i 0,9 godziny.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzano specyficznych badań z udziałem osób w podeszłym wieku (patrz Dawkowanie i sposób podawania).

Dzieci z nadwagą

W amerykańskim badaniu klinicznym 18 dzieci (w wieku 3-14 lat) podzielono równo na dwie grupy; ze stosunkiem wagi do wzrostu powyżej lub poniżej 75. percentyla. Wszystkie dzieci otrzymywały leczenie podtrzymujące 6-MP, a dawkowanie obliczono na podstawie powierzchni ciała. Średnie AUC (0-∞) 6-MP w grupie powyżej 75. percentyla było 2,4 razy mniejsze niż w grupie poniżej 75. percentyla. Z tego powodu dzieci z nadwagą mogą wymagać dawek azatiopryny z górnego zakresu dawkowania i zalecane jest ściśle monitorowanie reakcji na leczenie (patrz Dawkowanie i sposób podawania).

Zaburzenia czynności nerek

Badania azatiopryny nie wykazały różnicy farmakokinetyki 6-MP u pacjentów mocznicowych w porównaniu z pacjentami po przeszczepie nerki. Ponieważ niewiele jest wiadomo na temat aktywnych metabolitów azatiopryny w zaburzeniach czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz Dawkowanie i sposób podawania).

Azatiopryna i (lub) jej metabolity są eliminowane przez hemodializę, z około 45% radioaktywnych metabolitów eliminowanych podczas dializy trwającej 8 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie azatiopryny w trzech grupach pacjentów po przeszczepie nerek: pacjentów bez choroby wątroby, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (ale nie marskością wątroby) i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i marskością wątroby. Badanie wykazało, że ekspozycja na 6-merkaptopurynę była 1,6 razy większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (ale nie marskością wątroby) i 6 razy większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i marskością wątroby w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby. Z tego powodu należy rozważyć zmniejszenie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorotlenek do pH 10,0–12,0

Zawartość jonów sodu w preparacie do wstrzykiwań wynosi około 4,5 mg (0,2 mEq).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuszczać, stosując wyłącznie zalecaną objętość wody do wstrzykiwań i rozcieńczać zgodnie z zaleceniami. Produktu leczniczego Imuran nie należy mieszać przed podaniem z innymi niż zalecane płynami do wlewów oraz z innymi lekami (patrz: punkt 4.2 i 6.6).

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Azatiopryna do wstrzykiwań jest dostarczana w postaci liofilizowanego proszku w fiolkach z bezbarwnego szkła z zamknięciami z syntetycznej gumy butylowej i pierścieniami aluminiowymi. 1 fiołka w opakowaniu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Patrz również punkt: Rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)

Azatioprynę do wstrzykiwań powinien przygotowywać do podania farmaceuta lub powinien on nadzorować bezpośrednio przygotowanie lub inna specjalnie przeszkolona osoba, która świadoma jest właściwości produktu leczniczego i ma doświadczenie w bezpiecznym postępowaniu z podobnymi preparatami.

Azatioprynę do wstrzykiwań należy przygotowywać do stosowania w pomieszczeniu apteki przeznaczonym do pracy w warunkach jałowych, wyposażonym w odpowiedni boks o laminarnym przepływie powietrza, aby właściwie chronić zarówno osobę przygotowującą, jak i sam produkt leczniczy. Najlepiej, jeśli taki boks jest przeznaczony wyłącznie do przygotowywania leków cytotoksycznych. Jeśli apteka nie dysponuje takim boksem, to można korzystać ze specjalnie przeznaczonego do tego pomieszczenia na oddziale szpitala lub w ambulatorium.

Personel przygotowujący azatioprynę do wstrzykiwań powinien nosić odpowiednią odzież ochronną:

- rękawice jednorazowego użytku z polichlorku winylu odpowiedniej jakości (rękawice lateksowe nie są odpowiednie);
- maskę chirurgiczną odpowiedniej jakości;
- okulary ochronne lub zwykłe, które po użyciu należy starannie spłukać wodą;
- fartuch jednorazowego użytku. Do pracy w boksie w warunkach jałowych konieczna jest również inna, dodatkowa odzież.

W razie rozlania należy natychmiast zetrzeć roztwór wilgotnymi, papierowymi ręcznikami jednorazowego użytku i umieścić je w worku przeznaczonym na szkodliwe odpady. Zanieczyszczone powierzchnie należy zmyć dużą ilością wody.

W przypadku zetknięcia się roztworu azatiopryny do wstrzykiwań ze skórą powierzchnie kontaktu należy starannie umyć mydłem i obficie spłukać zimną wodą.

Jeśli lek dostanie się przypadkowo do oka, to należy je bezzwłocznie wypłukać roztworem chlorku sodu i natychmiast udać się do lekarza. Gdy roztwór chlorku sodu nie jest dostępny, można płukać dużą ilością czystej wody.

Usuwanie

Roztwór azatiopryny do wstrzykiwań należy usuwać w odpowiedni sposób (np. przez głębokie zakopanie lub spalanie w wysokich temperaturach), zgodny z obowiązującymi przepisami.

Ostre przedmioty, takie jak igły, strzykawki, zestawy do przetoczeń i ampułki, należy umieścić w sztywnym pojemniku z odpowiednim napisem ostrzegającym. Personel sprzątający powinien być świadom niezbędnych środków ostrożności, które należy zachować. Zużyte przedmioty należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami, np. przez spalanie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1443

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

27.01.1993/13.05.1999/ 09.07.2004/17.06.2005/24.01.2008/2010.01.13

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Grudzień 2013