

Příloha č. 2 k rozhodnutí o změně registrace sp. zn. sukls137039/2011, sukls137066/2011 a příloha ke sp. zn. sukls137084/2011 a sukls137089/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imuran 25 mg
Imuran 50 mg

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Azathioprinum, 25 mg v jedné potahované tabletě.
Azathioprinum, 50 mg v jedné potahované tabletě.
Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Imuran 25 mg: oranžové kulaté bikonvexní potahované tablety, z jedné strany označené GXEL5.
Imuran 50 mg: žluté bikonvexní potahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou a označením GX nad a CH1 pod půlicí rýhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imuran se používá jako imunosupresivní antimetabolit, a to buď samotný, nebo častěji v kombinaci s jinými léčivými přípravky (obvykle kortikosteroidy) a léčebnými postupy ovlivňujícími imunitní odpověď. Terapeutický efekt může být patrný až po týdnech či měsících a zahrnuje efekt šetřící kortikosteroidy, umožňující omezit toxicitu spojenou s vysokým dávkováním a dlouhodobým užíváním kortikosteroidů.

Imuran v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými imunosupresivními léčivými přípravky a léčebnými postupy je indikován k podpoře přežívání transplantovaných orgánů (ledvin, srdce a jater) a ke snížení potřeby kortikosteroidů u příjemců renálních transplantátů.

Imuran - buď samotný, nebo častěji v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými léčivými přípravky a léčebnými postupy - byl s klinickým přínosem (včetně možnosti redukce dávkování kortikosteroidů, nebo i jejich úplného vysazení) použit u pacientů trpících těmito onemocněními:

- * těžká revmatoidní artritida;
- * systémový lupus erythematosus;
- * dermatomyositis a polymyositis;
- * autoimunní chronická aktivní hepatitida;
- * pemfigus vulgaris;

- * polyarteritis nodosa;
- * autoimunní hemolytická anémie;
- * chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí - transplantace

V závislosti na zvoleném režimu imunosuprese se může první den léčby podat celodenní dávka až 5 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, a to buď v perorální, nebo intravenózní formě.

Udržovací dávka se obvykle pohybuje v rozmezí od 1 do 4 mg/kg tělesné hmotnosti/den a musí být upravená podle požadavků klinické účinnosti a podle hematologické snášenlivosti.

Existují doklady o tom, že z důvodu rizika rejekce transplantátu by udržovací terapie, byť jen nejnižšími nutnými dávkami, měla být časově neomezená.

Dospělí - ostatních indikace

Obecně se zahajuje dávkováním mezi 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti/den; dávkování má být v uvedeném rozmezí upraveno podle klinické odezvy (která nemusí být patrná týdny až měsíce) a hematologické snášenlivosti.

Po dosažení léčebného účinku musí lékař uvážit, jak při zachování žádaného efektu snížit udržovací dávku na nejnižší možnou míru. Pokud se u pacienta neprojeví zlepšení stavu do tří měsíců od zahájení léčby, je nutno uvažovat o jejím ukončení.

Potřebné udržovací dávky se obvykle pohybují v rozmezí od méně než 1 mg/kg těl. hmotnosti/den až 3 mg/kg těl. hmotnosti/den, v závislosti na klinickém stavu a na individuální odpovědi pacienta, včetně hematologické snášenlivosti.

Pediatrická populace - transplantace

Viz Dávkování a způsob podání: Dospělí - transplantace

Pediatrická populace - další indikace:

Děti s nadváhou

Děti, které mají nadváhu, vyžadují dávky na horní hranici rozmezí a doporučuje se proto podrobné sledování jejich odpovědi na léčbu (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti; Zvláštní populace pacientů; Děti s nadváhou).

Použití u pacientů ve vyšším a pokročilém věku

S aplikací přípravku Imuran u pacientů ve vyšším a pokročilém věku jsou omezené zkušenosti. Přestože dostupné údaje nesvědčí o tom, že by se při léčbě přípravkem Imuran vyskytovalo mezi těmito pacienty více nežádoucích účinků než mezi pacienty jiných věkových skupin, doporučuje se sledovat funkci jejich ledvin a jater a při jejím zhoršení zvážit snížení dávkování. Doporučuje se, aby se používaly dávky na spodní hranici rozmezí (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání – Zhoršení renální a/nebo hepatální funkce).

Zhoršení renální a/nebo hepatální funkce

U pacientů s renální a/nebo hepatální insuficiencí je nutné zvážit snížení dávek (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Způsob podání

Když je perorální cesta podání nepraktická, mohou se injekce azathioprinu podávat výhradně i.v. cestou. Toto podávání se musí přerušit, jakmile je pacient opět schopen snášet perorální terapii.

Tablety přípravku Imuran se musí podávat alespoň 1 hodinu před nebo 3 hodiny po jídle či vypití mléka (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Resorpce).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku (azathioprin) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předepisující lékaři mají mít na zřeteli, že u pacientů, kteří jsou přecitlivělí na merkaptopurin (6-merkaptopurin, 6-MP), je pravděpodobné, že budou přecitlivělí i na přípravek Imuran.

Terapie přípravkem Imuran se nemá zahajovat u těhotných pacientek, dále u pacientek, u kterých nelze těhotenství vyloučit, ani u pacientek, u nichž je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti otěhotní (viz bod 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunizace vakcínami z živých organizmů má potenciál způsobit infekci u imunokompromitovaných hostitelů. Z tohoto důvodu se imunizace živými vakcínami nedoporučuje (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Současné podávání ribavirinu a azathioprinu se nedoporučuje. Ribavirin může snižovat účinnost a zvyšovat toxicitu azathioprinu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Sledování

Léčebné použití přípravku Imuran je spojeno s různými riziky. Imuran má být proto předepsán pouze za předpokladu, že po celou dobu terapie bude možné zajistit náležité pravidelné kontroly pacienta a jeho sledování zaměřené na možné toxické účinky.

Zejména je třeba pečlivě sledovat hematologickou odezvu a snížit dávky udržovací léčby na minimum potřebné pro klinickou odezvu.

V průběhu prvních 8 týdnů terapie se doporučuje kontrolovat diferenciální počet leukocytů a krevní obraz (včetně počtu trombocytů) jednou týdně nebo - při použití vysokých dávek nebo v přítomnosti závažné renální a/nebo hepatální poruchy - ještě častěji. Později lze kontrolu diferenciálního krevního obrazu opakovat méně často; doporučuje se jednou měsíčně, nejméně však v tříměsíčních intervalech.

Při první známce abnormálního poklesu krvinek se musí léčba okamžitě přerušit protože leukocyty a krevní destičky se mohou snižovat i po ukončení léčby.

Pacienty léčené přípravkem Imuran je nutné instruovat, že musejí okamžitě ohlásit jakékoli známky infekce, tvorbu modřin, krvácení nebo jiné projevy útlumu funkce kostní dřeně. Suprese kostní dřeně je reverzibilní, jestliže se azathioprin včas vysadí.

Azathioprin je hepatotoxický a během léčby se tedy musí sledovat pravidelně jaterní testy. Častější sledování funkce jater může být potřebné u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním nebo u

pacientů léčených jinou, potencionálně hepatotoxickou terapií. Pacienty je třeba poučit, aby při prvních projevech žloutenky okamžitě přestali užívat azathioprin.

Jedinci s vrozenou deficiencí enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT) mohou být neobvykle citliví na myelosupresivní působení azathioprinu a po zahájení léčby přípravkem Imuran mohou mít sklon k rychlému útlumu funkce kostní dřeně. Tento problém může zhoršit souběžná aplikace léčivých přípravků s vlastnostmi inhibitorů TPMT, např. olsalazinu, mesalazinu či sulfasalazinu. Možný vztah mezi sníženou aktivitou TPMT a sekundární leukémií a myelodysplazií byl zaznamenán u jedinců užívajících 6-merkaptopurin (aktivní metabolit azathioprinu) v kombinaci s dalšími cytostatiky (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Některé laboratoře nabízejí testy na deficienci TPMT, nebylo však prokázáno, že tyto testy identifikují všechny pacienty s rizikem závažné toxicity. Proto je nutné stále pečlivě sledovat krevní obraz.

Doporučuje se pečlivé monitorování krevního obrazu.

Je možné, že dávkování azathioprinu bude třeba snížit, jestliže se tento přípravek kombinuje s léčivými, u nichž primární nebo sekundární toxicita je myelosuprese (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Cytostatické/myelosupresivní přípravky).

Zhoršení renální a/nebo hepatální funkce

Při podávání azathioprinu pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater se doporučuje opatrnost. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení dávkování a musí se u nich pečlivě sledovat hematologická odezva (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Lesch-Nyhanův syndrom

Omezené zkušenosti ukazují, že Imuran není přínosem u pacientů s deficiencí hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy (s Leschovým-Nyhanovým syndromem). Z tohoto důvodu a z důvodu abnormálního metabolismu těchto nemocných nelze u nich doporučit terapii přípravkem Imuran.

Mutagenita

U mužů i žen léčených přípravkem Imuran byly prokázány chromozomální aberace. Podíl přípravku Imuran na vzniku těchto abnormalit je obtížné zhodnotit.

V lymfocytech potomků pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Imuran, byly prokázány chromozomální aberace, jež časem vymizely. U potomků pacientů léčených přípravkem Imuran nebyly - s výjimkou velmi vzácných případů - prokázány zjevné somatické abnormality. U pacientů léčených azathioprinem z různých důvodů bylo pozorováno synergické klastogenní působení azathioprinu a dlouhovlnného ultrafialového záření.

Chromozomální abnormality, které časem zmizí, byly prokázány v lymfocytech potomků pacientů léčených azathioprinem. Kromě extrémně vzácných případů nebyl pozorován jasný fyzikální důkaz abnormality v potomstvu pacientů léčených azathioprinem.

Bylo prokázáno, že azathioprin a dlouhovlnné ultrafialové světlo mají synergický klastogenní účinek u pacientů léčených azathioprinem na řadu onemocnění.

Vliv na fertilitu

Ústup chronické renální insuficience po renální transplantaci, jejíž součástí je podávání přípravku Imuran, je provázen zvýšením fertility příjemců transplantátu obojího pohlaví (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Karcinogenita (viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky)

U pacientů podstupujících agresivní imunosupresivní farmakoterapii se zvyšuje riziko rozvoje lymfomů a jiných maligních onemocnění, zejména karcinomu kůže. Zdá se, že riziko je více závislé na intenzitě a délce trvání imunosuprese nežli na výběru imunosupresivního přípravku. Byla pozorována

regrese non-Hodgkinského lymfomu a Kaposiho sarkomu po snížení dávky nebo ukončení imunosupresivní léčby.

Pacienti léčení současně více imunosupresivními přípravky jsou ohroženi nadměrnou imunosupresí, proto by takový typ léčby měl být prováděn s co nejnižším ještě účinným dávkováním.

Stejně tak jako všichni jedinci se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu kůže, měli by se pacienti léčení přípravkem Imuran chránit před slunečním a ultrafialovým světlem oděvem a opalovacími krémy s vysokým protektivním faktorem.

Infekce virem varicella zoster

Při podávání imunosupresiv může mít infekce virem varicella zoster (plané neštovice nebo herpes zoster) závažný průběh. Před zahájením léčby imunosupresivy je třeba zjistit, zda pacient v minulosti prodělal infekci virem varicella zoster. Ke stanovení předchozí expozice viru může být užitečné serologické testování. Pacienti, kteří neprodělali infekci virem varicella zoster, by se měli vyhýbat kontaktu s osobami, které mají plané neštovice nebo herpes zoster. Pokud je pacient exponován viru varicella zoster, musí být věnována zvláštní péče zabránění rozvoje planých neštovic nebo herpes zoster a zvažena může být pasivní imunizace varicella-zoster imunoglobulinem.

Pokud je již pacient infikován virem varicella zoster, je třeba zahájit vhodnou léčbu včetně antivirové terapie a podpůrné léčby.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML, oportunní infekce způsobená virem JC, byla zjištěna u pacientů, kteří dostávali azathioprin s dalšími imunosupresivními přípravky. Imunosupresivní terapie by se měla vysadit při prvních známkách nebo symptomech připomínajících PML a mělo by se učinit patřičné zhodnocení situace, aby se mohla určit diagnóza (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Upozornění na některé složky přípravku

Přípravek Imuran, potahované tablety, obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jestliže jsou inhibitory xanthinoxidázy, jako je allopurinol a azathioprin, podávány současně, je nutno dávky azathioprinu redukovat na 25 % původních dávek, jelikož allopurinol snižuje míru katabolismu azathioprinu (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Pacienti s TPMT deficitem

Pacienti s dědičně nízkou nebo žádnou aktivitou thiopurinmethyltransferázy (TPMT) mají vyšší riziko vzniku závažné toxicity azathioprinem v obvyklých dávkách a většinou vyžadují podstatné snížení dávek. Optimální počáteční dávka pro pacienty s homozygotním deficitem nebyla dosud stanovena (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Sledování a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Většina pacientů s heterozygotním deficitem TPMT může snášet doporučené dávky azathioprinu, avšak někteří mohou potřebovat snížení dávek. K dispozici jsou genotypové a fenotypové testy TPMT (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Sledování a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Látky blokující neuromuskulární přenos

Imuran může potencovat účinek neuromuskulární blokady způsobené depolarizujícími látkami, jako je sukcinylcholin (suxamethonium), a snižovat blokádu způsobenou nedepolarizujícími látkami typu tubokurarinu. Intenzita těchto interakcí je značně variabilní.

Vakcíny

Imunosupresivní aktivita azathioprinu by mohla mít za následek atypickou a potencionálně škodlivou odpověď na vakcíny z živých organismů, a proto se podávání živých vakcín pacientům užívajícím azathioprin nedoporučuje (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Dá se očekávat snížená odpověď na neživé vakcíny a taková odpověď na hepatitidu B byla pozorována u pacientů léčených kombinací azathioprinu a kortikosteroidů.

Výsledky malé klinické studie ukazují, že standardní léčivé dávky azathioprinu nemají škodlivý vliv na polyvalentní pneumokokovou vakcínu, jak bylo zjištěno na základě průměrné koncentrace specifické anti-kapsulární protilátky.

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na azathioprin

Ribavirin

Ribavirin inhibuje enzym inosinmonofosfátdehydrogenázu (IMPDH), což vede k nižší produkci aktivních 6-thioguaninových nukleotidů. Po současném podávání azathioprinu a ribavirinu byla hlášena závažná myelosuprese; proto se jejich současné podávání nedoporučuje (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti: Metabolismus).

Cytostatické/myelosupresivní přípravky (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Pokud je to možné, nepodávejte současně cytostatické přípravky nebo přípravky s myelosupresivním účinkem, jako je například penicilamin. Existují protichůdná klinická hlášení ohledně interakcí mezi azathioprinem a co-trimoxazolem, které vedou k závažné hematologické abnormalitě.

Byly hlášeny případy naznačující, že hematologické abnormality se mohou vyvinout z důvodu současného podávání azathioprinu a inhibitorů ACE.

Zdá se, že cimetidin a indomethacin mohou mít myelosupresivní účinky, které mohou zesílit při současném podání s azathioprinem.

Allopurinol/ oxipurinol/ thiopurinol

Aktivita xantinoxidázy je inhibována allopurinolem, oxipurinolem a thiopurinolem, což vede ke snížení konverze biologicky aktivní kyseliny 6-thioinosinové na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Pokud je allopurinol, oxipurinol nebo thiopurinol podáván současně s 6-merkaptopurinem (6-MP) či azathioprinem, je nutno dávky 6-MP a azathioprinu redukovat na 25 % původních dávek (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání: Interakce s jinými léčivými přípravky).

Aminosalicyláty

In vitro a *in vivo* bylo prokázáno, že aminosalicylátové deriváty (např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují enzym TPMT. Z tohoto důvodu je nutné zvážit nižší dávky azathioprinu, pokud je podáván současně s aminosalicylátovými deriváty (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Methotrexát

Methotrexát (20 mg/m² perorálně) zvyšuje AUC 6-merkaptopurinu o přibližně 31 % a methotrexát (2 nebo 5 g/m² intravenózně) AUC 6-merkaptopurinu o 69, resp. 93 %. Jestliže je tedy azathioprin podáván současně s vysokou dávkou methotrexátu, měla by být dávka upravena tak, aby udržovala přijatelný počet bílých krvinek.

Účinek azathioprinu na jiné léčivé přípravky

Antikoagulační přípravky

Při současném podání azathioprinu a warfarinu byla hlášena inhibice antikoagulačního účinku warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití: Vliv na fertilitu.

Těhotenství

Bylo prokázáno, že se uskutečnil skutečný transplacentální a transamniotický přenos azathioprinu a jeho metabolitů z matky na plod.

Imuran nemá být podáván těhotným ženám nebo ženám, které mohou v blízké době otěhotnět, bez pečlivého zvážení poměru mezi rizikem pro plod a terapeutickým přínosem pro matku.

Důkazy o teratogenitě přípravku Imuran u lidí nejsou jednoznačné. Je-li jeden z partnerů léčen přípravkem Imuran, je třeba (stejně jako při každé jiné cytotoxické farmakoterapii) doporučit náležitá kontracepční opatření.

Při užívání azathioprinu v době těhotenství, a to zejména v kombinaci s kortikosteroidy, byly hlášeny případy předčasných porodů a nízké porodní hmotnosti. Dále byly též zaznamenány případy spontánních potratů při užívání azathioprinu jedním z partnerů.

U části novorozenců, jejichž matky po celou dobu gravidity užívaly azathioprin, byla hlášena leukopenie a/nebo trombocytopenie. Během gravidity je nutné zvláště pečlivě sledovat hematologické parametry.

Kojení

U matek užívajících azathioprin byla v kolostru a v mateřském mléce prokázána přítomnost merkaptopurinu. Doporučuje se, aby matky užívající azathioprin nekojily.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při používání tohoto přípravku nebylo zjištěno negativní ovlivnění činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro přípravek Imuran není k dispozici současná klinická dokumentace, která by mohla být použita k určení četnosti nežádoucích účinků. Incidence nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na indikaci. K vyjádření frekvence nežádoucích účinků se užívá následující klasifikace:

velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$, $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\ 000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$ včetně jednotlivých hlášených případů.

Infekční a parazitární onemocnění

Pacienti po transplantacích, kterým je podáván přípravek Imuran v kombinaci s jinými imunosupresivy.

Velmi časté: virové, plísňové a bakteriální infekce

Jiné indikace

Méně časté: virové, plísňové a bakteriální infekce

U pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Imuran spolu s jinými imunosupresivy, zvláště kortikosteroidy, byla pozorována zvýšená náchylnost k virovým, fungálním a bakteriálním infekcím (včetně těžkých a atypických infekcí vyvolaných virem varicella zoster).

Velmi vzácné: byly hlášeny případy viru JC v souvislosti s PML po používání azathioprinu v kombinaci s dalšími imunosupresivy (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Novotvary benigní a maligní (včetně cyst a polypů)

Vzácné: maligní novotvary zahrnující non-Hodgkinské lymfomy, kožní karcinomy (melanomy i nemelanotické karcinomy), sarkomy (Kaposiho sarkom i jiné sarkomy), karcinom děložního čípku *in situ*, akutní myeloidní leukémii a myelodysplasii (viz též bod 4.4).

Pacienti léčení imunosupresivy, zejména příjemci transplantátu, jsou více ohroženi vznikem non-Hodgkinských lymfomů a jiných maligních onemocnění, zejména kožním karcinomem, sarkomem a karcinomem děložního čípku, proto by léčba měla být prováděna s užitím co nejnižšího ještě účinného dávkování.

Zdá se, že zvýšené riziko rozvoje lymfomů u imunosuprimovaných pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s běžnou populací souvisí přinejmenším z části se základním onemocněním.

Vzácně byly zaznamenány případy akutní myeloidní leukémie a myelodysplasie (někdy sdružené s chromozomálními abnormalitami).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: útlum funkce kostní dřeně, leukopenie.

Časté: Trombocytopenie.

Méně časté: Anémie

Vzácné: agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, megaloblastová anémie, erytroidní hypoplazie

Léčebné použití přípravku Imuran může být provázeno útlumem funkce kostní dřeně, závislým na velikosti dávky a obvykle reverzibilním, který se projeví jako leukopenie nebo také jako anémie a trombocytopenie a vzácně jako agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují zejména u pacientů náchylných k projevům myelotoxicity (jako jsou pacienti s TPMT deficitem, renální nebo hepatální insuficiencí) a u pacientů, u nichž nebylo redukováno dávkování přípravku Imuran při současné léčbě allopurinolem.

Ve spojitosti s terapií přípravkem Imuran se vyskytly reverzibilní vzestupy hodnot průměrného objemu erytrocytů a průměrné koncentrace hemoglobinu v erytrocytech, závislé na velikosti dávky. Rovněž byly pozorovány megaloblastické změny kostní dřeně, ale těžká megaloblastová anémie a erytroidní hypoplazie jsou vzácné.

Jestliže se nesníží dávkování přípravku Imuran při souběžné léčbě allopurinolem, může dojít k těžké myelosupresi a pancytopenii.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: reverzibilní pneumonitida.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

U některých pacientů došlo po prvním podání přípravku Imuran k nevolnosti. Zdá se, že tomuto nežádoucímu účinku lze předcházet užíváním přípravku po jídle.

Méně časté: pankreatitida

Velmi vzácné: kolitida, divertikulitida a střevní perforace hlášené u příjemců transplantátů, těžký průjem u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním

U příjemců transplantátů byly při imunosupresivní terapii hlášeny závažné komplikace, včetně kolitidy, divertikulitidy a perforace střeva. Etiologii těchto příhod se však nepodařilo jednoznačně objasnit a úlohu při nich mohla hrát vysokodávková kortikosteroidní terapie. U pacientů léčených přípravkem Imuran pro zánětlivé střevní onemocnění byl hlášen těžký průjem, recidivující po obnovené expozici tomuto přípravku. Dojde-li při léčení těchto pacientů k exacerbaci příznaků, je nutné myslet na to, že by mohla souviset s přípravkem.

U malé části pacientů léčených přípravkem Imuran, zejména u příjemců renálních transplantátů a u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním, byla hlášena pankreatitida. Prokázat příčinnou souvislost pankreatitidy s jedním určitým léčivým přípravkem bývá obtížné, ovšem v některých případech byla spojitost s přípravkem Imuran potvrzena obnovenou expozicí.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: cholestáza a deteriorace funkčních jaterních testů.

Vzácné: život ohrožující poškození jater.

V souvislosti s terapií přípravkem Imuran byla občas hlášena cholestáza a zhoršení laboratorních ukazatelů funkce jater, obvykle reverzibilní po vysazení přípravku. Tyto odchylky se mohou sdružovat s příznaky reakce z přecitlivělosti (viz oddíl Poruchy imunitního systému).

V souvislosti s dlouhodobou aplikací azathioprinu byla vzácně hlášena - hlavně u příjemců transplantátů - život ohrožující hepatální léze. Její histologický nález zahrnoval dilataci sinů, peliosis hepatis, venookluzivní nemoc a nodulární regenerativní hyperplazii. V některých případech došlo po vysazení azathioprinu k dočasnému nebo i trvalému zlepšení hepatohistologického nálezu a příznaků.

Poruchy kůže a podkoží

Vzácně: alopecie

U řady pacientů užívajících azathioprin spolu s jinými imunosupresivy bylo popsáno vypadávání vlasů. Stav se mnohdy spontánně upravil i přes pokračující terapii. Vztah mezi alopecií a terapií azathioprinem je nejasný.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: reakce přecitlivělosti

Velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Po podání přípravku Imuran byl popsán občasný výskyt několika různých klinických syndromů, které jsou patrně idiosynkratickými manifestacemi přecitlivělosti. K jejich charakteristickým klinickým rysům patří nespecifický pocit celkové indispozice, závratě, nauzea, vomitus, průjem, horečka, ztuhlost, exantém, vaskulitida, myalgie, artralgie, renální dysfunkce, hypotenze, hepatální dysfunkce a cholestáza (viz Poruchy jater a žlučových cest).

V mnoha případech byla opětovnou expozicí potvrzena souvislost těchto reakcí s přípravkem Imuran.

Okamžitým zastavením aplikace azathioprinu a (v případě potřeby) zahájením opatření na podporu krevního oběhu se většinou podařilo stav zvládnout.

Při závažných formách základního onemocnění bylo výjimečně hlášeno fatální zakončení.

Jestliže se vyskytla reakce přecitlivělosti na Imuran, je nutné velmi pečlivě zvažovat pokračování v jeho aplikaci s ohledem na okolnosti jednotlivého případu.

4.9 Předávkování

Hlavní příznaky předávkování vyplývají z útlumu kostní dřeně. Patří mezi ně infekce neznámé etiologie, ulcerace jícnu, tvorba podlitin a jiné krvácivé projevy. Útlum kostní dřeně bývá maximální po 9 až 14 dnech od zahájení léčby. Tyto příznaky se častěji vyskytují při chronickém předávkování než při jednorázovém podání. Bylo popsáno jednorázové podání 7,5 g azathioprinu, po kterém došlo k rychlému nástupu toxických příznaků jako nevolnost, zvracení a průjmy. V laboratorních nálezech se vyskytla mírná leukopenie a známky poruchy jaterních funkcí.

Jelikož neexistuje specifické antidotum, měly by se sledovat počty krvinek, a je-li to potřeba, měla by být zahájena běžná podpůrná léčba, společně s vhodnou formou transfúze krve. Aktivní opatření (jako například užití aktivovaného uhlí) nemusí být v případě předávkování azathioprinem účinná, pokud nejsou přijata do 60 minut od užití.

Efekt dialýzy není u pacientů předávkovaných přípravkem Imuran jednoznačně prokázán, ačkoli azathioprin je částečně dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina – Imunosupresivum, azathioprin.

ATC kód: L04AX01

Mechanismus účinku

Azathioprin je proléčivo 6-merkaptopurinu (6-MP). 6-MP je inaktivní avšak účinkuje jako purinový antagonist a k imunosupresi potřebuje průnik do buněk a intracelulární anabolismus na thioguaninové nukleotidy (TGN). TGN a další metabolity (např. 6-methyl-merkaptopurinové ribonukleotidy) inhibují syntézu purinů *de novo* a vzájemnou přeměnu purinových nukleotidů. TGN se začleňují do nukleových kyselin a zesilují tak imunosupresivní účinky léčiva. Další potencionální mechanismus účinku azathioprinu zahrnuje inhibici více metabolických cest biosyntézy nukleových kyselin a v jejím důsledku bránění proliferaci buněk spoluurčujících a amplifikujících imunitní odpověď.

Na základě těchto mechanismů může být terapeutický efekt přípravku Imuran patrný až po několika týdnech nebo měsících jeho aplikace.

Aktivita účinné části methylnitroimidazolu, metabolitu azathioprinu, ne však 6-MP, nebyla dosud zcela přesně definována. Zdá se však, že se v některých orgánech objevuje modifikace aktivity azathioprinu ve srovnání s 6-MP.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce azathioprinu je nekompletní a proměnlivá. Medián (rozmezí) absolutní biodostupnosti 6-MP po podání azathioprinu 50 mg je 47 % (27–80 %). Objem resorpce azathioprinu je podobný v celém gastrointestinálním traktu, včetně žaludku, jejunu, a caeka. Objem resorpce 6-MP po podání azathioprinu je však proměnlivý a v jednotlivých oddílech gastrointestinálního traktu se resorpce liší. Největší objem resorpce je v jejunu, pak v žaludku a nejmenší v caeku.

Ačkoli nebyly provedeny studie vlivu jídla na azathioprin, byly provedeny farmakokinetické studie s 6-MP, které jsou relevantní i pro azathioprin. Průměrná relativní biodostupnost 6-MP byla po podání s jídlem a mlékem přibližně o 26 % nižší v porovnání s podáním měření na lačno přes celou noc. 6-MP není v mléce stabilní z důvodu přítomnosti xanthinoxidázy (30 % degradace během 30 minut) (viz Farmakokinetické vlastnosti: Metabolismus). Azathioprin se nesmí podávat alespoň 1 hodinu před a 3 hodiny po jídle a mléku (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Po perorálním podání je Imuran velmi rychle resorbován z trávicího traktu.

Distribuce

Distribuční objem azathioprinu v ustáleném stavu (*volume of distribution at steady state*, V_{dss}) není znám. Průměrná (\pm SD) hodnota V_{dss} pro 6-MP je 0,9 (\pm 0,8) l/kg, odhad však může být podhodnocen, protože 6-MP se vylučuje v celém těle (a ne jenom v játrech).

Koncentrace 6-MP v mozkomíšním moku (CSF) jsou po i.v. nebo perorálním podání 6-MP nízké nebo zanedbatelné.

Distribuce v tkáních je rovnoměrná. 6-MP snadno přestupuje přes buněčné membrány a uvnitř buněk je metabolizován na větší počet purinových thioanalogů včetně kyseliny thioinosinové, která je hlavním aktivním nukleotidem.

Metabolismus

Azathioprine se *in vivo* rychle štěpí glutathion-S-transferázou na 6-MP a na methylnitroimidazolovou část. 6-MP rychle proniká buněčnými membránami a je extenzivně metabolizován mnoha víceúrovňovými cestami na aktivní a neaktivní metabolity. Žádný enzym nepřevládá. Jelikož jde o komplexní metabolismus, inhibice jednoho enzymu neobjasňuje všechny případy nedostatku účinnosti nebo výrazné myelosuprese. Predominantní enzymy odpovědné za metabolismus 6-MP nebo štěpení jeho metabolitů jsou: polymorfní enzym thiopurin-S-methyltransferáza (TPMT) (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Sledování a Interakce s jinými léčivými přípravky: Aminosalicyláty), xanthinoxidáza (viz Interakce s jinými léčivými přípravky: Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol a Farmakokinetické vlastnosti: Resorpce), inosin monofosfát dehydrogenáza (IMPDH) (viz Interakce s jinými léčivými přípravky: Ribavirin) a hypoxanthinguanin fosfribosyltransferáza (HPRF). Další enzymy zapojené do tvorby aktivních a neaktivních metabolitů jsou: guanosin monofosfátsynthetáza (GMPS, která tvoří TGN) a inosintrifosfátpyrofosfatáza (ITPáza). Azathioprin sám je metabolizován aldehydoxidázou na 8-hydroxyazathioprin, který může být aktivní. Existuje řada neaktivních metabolitů, které se tvoří jinými cestami.

Existuje důkaz, že polymorfismus v genech kódujících různé systémy enzymů souvisejících s metabolismem azathioprinu může predikovat nepříznivé účinky v souvislosti s léčbou azathioprinem.

Thiopurin- S-methyltransferáza (TPMT)

Aktivita TPMT inverzně souvisí s koncentrací erythrocytových thioguaninových nukleotidů derivovaných z 6-MP, přičemž vyšší koncentrace thioguaninových nukleotidů způsobují vyšší pokles počtu bílých krvinek a neutrofilů. U jedinců s deficitem TPMT se vytvářejí velmi vysoké koncentrace cytotoxických thioguaninových nukleotidů.

Genotypové testování může určit alelický vzor pacienta. V současnosti jsou 3 allele – TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C – odpovědné za 95 % jedinců se sníženou hladinou aktivity TPMT. Asi 0,3 % (1:300) pacientů má nefunkční alely (homozygotně-deficientní) genu TPMT a mají malou nebo nedetekovatelnou aktivitu enzymu. Přibližně 10 % pacientů má jeden TPMT nefunkční alel (heterozygotní) vedoucí k nízké nebo střední aktivitě TPMT a 90 % jedinců má normální aktivitu TPMT s dvěma funkčními alelami. Může se vyskytovat malá skupina asi 2 % jedinců majících velmi vysokou aktivitu TPMT. Fenotypové testování stanovuje hladinu thiopurinových nukleotidů nebo aktivitu TPMT v červených krvinkách, což může mít rovněž informativní význam (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Konverze

Rychlost konverze je u jednotlivých pacientů odlišná. Nukleotidy neprocházejí buněčnou membránou, a proto necirkulují v tělesných tekutinách.

Aktivita methylnitroimidazolového zbytku není dosud zcela přesně definována, ačkoli se zdá, že se v některých orgánech objevuje modifikace aktivity azathioprinu ve srovnání s 6-MP.

Stanovení plazmatických koncentrací azathioprinu či 6-MP nemá pro posouzení účinnosti nebo toxicity těchto látek žádný význam.

Eliminace

Po perorálním podání 100 mg ³⁵S-azathioprinu se po 24 hodinách vyloučilo 50 % radioaktivity do moči a 12 % do stolice. V moči byl vyloučen v podobě svého hlavního neaktivního oxidativního metabolitu kyseliny močové. Méně než 2 % se vyloučily do moče jako azathioprin nebo 6-MP. Azathioprin měl vysokou míru vylučování s celkovou clearance větší než 3 l/min u normálních dobrovolníků. Údaje o renální clearance nebo poločas azathioprinu nejsou k dispozici. Renální clearance 6-MP a poločas 6-MP jsou 191 ml/min/m², resp. 0,9 hod.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

Se staršími pacienty nebyly prováděny žádné zvláštní studie (viz Dávkování a způsob podání).

Děti s nadváhou

V klinické studii v USA bylo rozděleno 18 dětí (ve věku 3 až 14 let) do dvou skupin; buď s hmotností v poměru k výšce větší nebo menší než 75. percentil. Každé dítě bylo na udržovací terapii 6-MP a dávkování se vypočítávalo na základě jejich celkové plochy povrchu těla. Průměrná hodnota AUC (0-∞) 6-MP ve skupině nad 75. percentilem byla 2,4krát nižší než ve skupině pod 75. percentilem. Z tohoto důvodu by měly děti s nadváhou dostávat dávky azathioprinu na horní hranici rozmezí a doporučuje se pečlivě sledovat odpověď na léčbu (viz Dávkování a způsob podání).

Zhoršená funkce ledvin

Studie s azathioprinem neprokázaly žádný rozdíl farmakokinetických vlastností 6-MP u uremických pacientů v porovnání s pacienty po transplantaci ledvin. Jelikož existují nějaké informace o aktivních metabolitech azathioprinu u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, mělo by se zvážit snížení dávkování u těchto pacientů (viz Dávkování a způsob podání).

Azathioprin a/nebo jeho metabolity se vylučují hemodialýzou; během 8hodinové dialýzy se vyloučí asi 45 % radioaktivních metabolitů.

Zhoršená funkce jater

Byla provedena studie s azathioprinem ve třech skupinách pacientů po transplantaci ledvin: jedna skupina pacientů bez jaterního onemocnění, jedna skupina pacientů se zhoršenou funkcí jater (bez cirhózy) a jedna skupina pacientů se zhoršenou funkcí jater a s cirhózou. Studie prokázala, že vystavení účinku 6-merkaptopurinu bylo 1,6krát vyšší u pacientů se zhoršenou funkcí jater (bez cirhózy) a 6krát vyšší u pacientů se zhoršenou funkcí jater a s cirhózou v porovnání s pacienty bez jaterního onemocnění. Proto by se u pacientů se zhoršenou funkcí jater mělo zvážit snížení dávkování (viz Dávkování a způsob podání).

Bez ohledu na to, zda je 6-MP podán přímo či zda se tvoří *in vivo* z azathioprinu, vylučuje se do moče v podobě svého hlavního neaktivního oxidativního metabolitu (kyseliny thiomochové). Tato oxidace je zprostředkována xantinoxidázou, enzymem, který je blokován allopurinolem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Teratogenita

Studie u březích potkanů, myší a králíků s použitím azathioprinu v dávkách 5 - 15 mg/kg hmotnosti denně během období organogeneze vykazovaly různý stupeň fetálních abnormalit. Teratogenita byla evidentní u králíků při použití dávek 10 mg/kg hmotnosti denně.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Imuran 25 mg:

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, předbobtnalý škrob, magnesium-stearát, kyselina stearová 95%, hypromelosa, makrogol 400, potahová soustava opaspray oranžová.

Imuran 50 mg:

Monohydrát laktosy, škrob, předbobtnalý škrob, kyselina stearová 95 %, magnesium-stearát, hypromelosa, makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vzdušnou vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Imuran 25 mg: Al/průhledný bezbarvý PVC blistr, krabička

Imuran 50 mg: Al/bílý neprůhledný PVC blistr, krabička

Velikost balení – 100 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aspen Pharma Trading Limited, Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Imuran 25 mg: 59/188/70-A/C

Imuran 50 mg: 59/188/70-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27.07.1970

Datum posledního prodloužení registrace: 20.09.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.1.2013