

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imuran 25 mg
Imuran 50 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imuran 25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg azatioprínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 35 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Imuran 50 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg azatioprínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 70 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Imuran 25 mg:

Oranžové okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety bez deliacej ryhy s označením „IM 2“.

Imuran 50 mg:

Žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou s označením „IM 5“.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imuran sa používa ako antimetabolit s imunosupresívnym účinkom buď samostatne alebo častejšie v kombinácii s inými liečivami (zvyčajne kortikosteroidmi) a ďalšími liečebnými postupmi, ktoré majú vplyv na odpoveď imunitného systému. Liečebný účinok je možné pozorovať až po niekoľkých týždňoch až mesiacoch a môže zahŕňať zníženie dávok kortikosteroidov, čím sa zníži toxický účinok spojený s vysokým dávkovaním a dlhodobým užívaním kortikosteroidov.

Imuran je v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo inými imunosupresívami a liečebnými postupmi indikovaný na zlepšenie prežívania transplantovaných orgánov, ako sú napr. obličky, srdce a pečeň. Taktiež znižuje potrebu podávania kortikosteroidov u príjemcov transplantovanej obličky.

Imuran sa používa na liečbu stredne závažného až závažného zápalového ochorenia čriev (inflammatory bowel disease, IBD; Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) u pacientov, u ktorých sa vyžaduje liečba

kortikosteroidmi, u pacientov, ktorí nemôžu tolerovať liečbu kortikosteroidmi alebo u pacientov, ktorých ochorenie nereaguje na inú štandardnú liečbu prvej línie.

Imuran sa používa buď samostatne alebo častejšie v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo inými liečivami a liečebnými postupmi u pacientov trpiacich nasledujúcimi ochoreniami:

- závažná reumatoidná artritída,
- systémový lupus erythematosus,
- dermatomyozitída a polymyozitída,
- autoimunitná chronická aktívna hepatitída,
- pemphigus vulgaris,
- polyarteritis nodosa,
- autoimunitná hemolytická anémia,
- chronická refraktérna idiopatická trombocytopenická purpura.

Použitie Imuranu často umožní zníženie dávok kortikosteroidov alebo až ich úplné vysadenie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Transplantácia

- *Dospelí*

V závislosti od použitého imunosupresívneho režimu sa môže v prvý deň liečby perorálne podať dávka až do 5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Udržiavacia dávka sa má pohybovať v rozmedzí od 1 - 4 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a musí sa upraviť v súlade s klinickými požiadavkami a hematologickou znášanlivosťou.

Dôkazy naznačujú, že liečba Imuranom sa má kvôli riziku odmietnutia transplantátu udržiavať neobmedzene dlhú dobu dokonca aj v prípade, ak sú potrebné len nízke dávky.

Ostatné indikácie

- *Dospelí*

Vo všeobecnosti sa odporúča úvodná dávka od 1 – 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a v závislosti od klinickej odpovede (ktorá nemusí byť evidentná počas týždňov alebo mesiacov) a hematologickej znášanlivosti sa má v rámci tohto limitu upraviť.

Ak je terapeutická odpoveď evidentná, má sa zväziť zníženie udržiavacej dávky na najnižšiu hladinu, ktorá je kompatibilná s udrzaním tejto odpovede. Ak sa zdravotný stav pacienta v priebehu troch mesiacov nezlepší, má sa zväziť vysadenie Imuranu. U pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD) sa však má zväziť dĺžka trvania liečby minimálne dvanásť mesiacov, pretože odpoveď na liečbu sa nemusí klinicky prejaviť tri až štyri mesiace liečby.

Požadovaná udržiavacia dávka sa môže pohybovať v rozmedzí od menej ako 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň do 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v závislosti od klinického stavu, ktorý sa lieči a individuálnej reakcie pacienta vrátane hematologickej znášanlivosti.

- *Pediatrická populácia*

Transplantácia

Pozri časť 4.2 - Dospelí - Transplantácia.

Ostatné indikácie

Pozri časť 4.2 - Dospelí – Ostatné indikácie.

- *Pediatrická populácia s nadváhou*

Deti, ktoré majú nadváhu, môžu vyžadovať dávky na hornej hranici rozsahu dávok, a preto sa odporúča dôkladné sledovanie odpovede na liečbu (pozri časť 5.2).

- *Starší pacienti*

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s podávaním Imuranu starším pacientom. Hoci dostupné údaje nesvedčia o tom, že výskyt nežiaducich účinkov je u starších pacientov vyšší ako výskyt u iných pacientov liečených Imuranom, odporúča sa, aby sa sledovala funkcia obličiek a pečene, a aby sa v prípade poruchy funkcie zväžilo zníženie dávkovania (pozri časť 4.2 – Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene).

- *Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene*

U pacientov s nedostatočnosťou obličiek a/alebo pečene sa má zväžiť zníženie dávkovania (pozri časť 4.4).

- *Liekové interakcie*

Pri súbežnom podávaní azatioprínu s inhibítormi xantínoxidázy, ako je napr. alopurinol, je nevyhnutné, aby sa podávalo len 25 % zvyčajnej dávky azatioprínu, pretože alopurinol znižuje rýchlosť biotransformácie azatioprínu (pozri časť 4.5).

- *Pacienti s deficitom TPMT*

U pacientov s dedičnou nízkou alebo žiadnou aktivitou enzýmu tiopurín-S-metyltransferázy (TPMT) je zvýšené riziko závažnej toxicity azatioprínu pri štandardných dávkach azatioprínu a vo všeobecnosti sa vyžaduje značné zníženie dávky. Optimálna úvodná dávka u pacientov s homozygotným deficitom nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.2).

Väčšina pacientov s heterozygotným deficitom TPMT môže znášať odporúčané dávky azatioprínu, niektorí však môžu vyžadovať zníženie dávky. K dispozícii sú vyšetrenia na genotyp a fenotyp TPMT (pozri časti 4.4 a 5.2).

- *Pacienti s variantmi NUDT15*

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej azatioprínom (pozri časť 4.4). V prípade týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.4). Pred začatím liečby azatioprínom je možné zväžiť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Imuran sa má užívať aspoň 1 hodinu pred alebo 3 hodiny po jedle alebo mlieku (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Imuran je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na azatioprín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. V prípade precitlivosti na 6-merkaptopurín sa dá predpokladať pravdepodobná precitlivosť na Imuran, a preto je pri jeho podávaní potrebná zvýšená opatrnosť.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očkovanie živými vakcínami má potenciál vyvolať infekciu u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Preto sa odporúča, aby pacienti nedostávali živé vakcíny počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby azatioprínom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie ribavirínu a azatioprínu sa neodporúča. Ribavirín môže znižovať účinnosť a zvyšovať toxicitu azatioprínu (pozri časť 4.5).

Sledovanie

Pri užívaní Imuranu existujú potenciálne nebezpečenstvá, preto sa má predpisovať iba v prípadoch, ak je u pacienta možné adekvátne sledovanie toxických účinkov počas celej dĺžky trvania liečby.

Osobitná starostlivosť sa má venovať sledovaniu hematologickej odpovede a znižovaniu udržiavacej dávky na minimálnu hladinu potrebnú na klinickú odpoveď.

Pri podávaní vysokých dávok alebo pri závažnom ochorení obličiek a/alebo pečene sa odporúča, aby sa počas prvých ôsmich týždňov liečby vykonal kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov raz za týždeň alebo častejšie. Frekvencia sledovania krvného obrazu sa v priebehu liečby môže znížiť, ale kompletne vyšetrenie krvného obrazu sa odporúča opakovať raz za mesiac alebo minimálne v intervaloch, ktoré nepresahujú 3 mesiace.

Pri prvých znakoch abnormálneho poklesu počtov krviniek sa má liečba okamžite prerušiť, pretože počet leukocytov a trombocytov môže po ukončení liečby naďalej klesať.

Pacienti užívajúci Imuran majú byť poučení, aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky infekcie, neočakávanej tvorby modrín alebo krvácania alebo iné prejavy útlmu kostnej drene. Útlm funkcie kostnej drene je reverzibilný, ak sa azatioprín vysadí dostatočne včas.

Azatioprín je hepatotoxický, a preto sa počas liečby majú pravidelne sledovať vyšetrenia funkcie pečene. Častejšie sledovanie sa môže odporúčať u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo pacientov, ktorí dostávajú inú potenciálne hepatotoxickú liečbu. Pacienta treba poučiť, aby okamžite ukončil užívanie azatioprínu, ak sa objaví žltáčka.

V súvislosti s liečbou azatioprínom bola ojedinele hlásená cholestáza počas gravidity (pozri časť 4.6). V prípade výskytu cholestázy v gravidite je potrebné individuálne posúdenie každého prípadu vzhľadom na profil rizika a prínosu lieku (potenciálne prerušenie užívania/zníženie dávky).

Deficit tiopurín-metyltransferázy (TPMT)

Existujú osoby so zdedeným deficitom enzýmu tiopurín-metyltransferázy (TPMT), ktoré môžu byť nezvyčajne citlivé na myelosupresívny účinok azatioprínu a náchylné na rozvoj rapidného útlmu funkcie kostnej drene po začatí liečby Imuranom. Tento problém sa môže zhoršiť súbežným podávaním liekov, ktoré inhibujú TPMT, ako je napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. U osôb užívajúcich 6-merkaptopurín (aktívny metabolit azatioprínu) v kombinácii s inými cytotoxickými látkami sa tiež hlásila možná súvislosť medzi zníženou aktivitou TPMT a sekundárnou leukémiou a myelodyspláziou (pozri časť 4.8). Niektoré laboratória ponúkajú vyšetrenie na deficit TPMT, aj keď sa nedokázalo, že tieto vyšetrenia identifikujú všetkých pacientov, ktorým hrozí riziko závažnej toxicity. Z tohto dôvodu je stále nevyhnutné pozorné sledovanie krvného obrazu.

Dávkovanie azatioprínu môže byť potrebné znížiť, ak sa kombinuje s inými liekmi, ktorých primárnou alebo sekundárnou toxicitou je myelosupresia (pozri časť 4.5).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurínom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej azatioprínom, ako je skorá leukopénia a alopecia. U týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.2). Frekvencia NUDT15 c.415C > T má etnickú variabilitu približne 10 % u osôb pochádzajúcich z východnej Ázie, 4 % u Hispáncov, 0,2 % u Európanov a 0 % u Afričanov. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Karcinogenita

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane azatioprínu, existuje zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho sarkómu a iných sarkómov) a karcinómu krčka maternice *in situ*. Zdá sa, že toto zvýšené riziko súvisí so stupňom a trvaním imunosupresie. Hlásilo sa, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnej poruchy.

Liečebný režim obsahujúci viacero imunosupresív (vrátane tiopurínov) sa má preto používať opatrne, pretože by to mohlo viesť k lymfoproliferatívnym poruchám, pričom bolo hlásené, že niektoré poruchy viedli k úmrtiu. Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s Epsteinovým-Barrovej vírusom (EBV).

Objavili sa hlásenia hepatosplenického lymfómu T-buniek, keď sa azatioprín užíval samostatne alebo v kombinácii s látkami s anti-TNF účinkom alebo inými imunosupresívami. Hoci väčšina hlásených prípadov sa objavila v populácii pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD), zaznamenali sa tiež prípady mimo tejto populácie.

Syndróm aktivácie makrofágov

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, najmä so zápalovým ochorením čriev (IBD), čím by sa mohla zvýšiť náchylnosť na vznik tohto ochorenia pri použití azatioprínu. Ak vznikne MAS alebo je podozrenie na MAS, treba čo najskôr pacienta vyhodnotiť a začať liečbu, pričom liečba azatioprínom sa má ukončiť. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie, ako je EBV a cytomegalovírus (CMV), pretože sú známe spúšťače MAS.

Precitlivenosť

U pacientov, u ktorých je podozrenie na predchádzajúci výskyt reakcie z precitlivenosti na 6-merkaptopurín, sa neodporúča podávať jeho prekursor azatioprín a opačne. Podávanie azatioprínu je možné v prípade, ak sa u pacienta potvrdila precitlivenosť na 6-merkaptopurín pomocou alergologických vyšetrení, ale vyšetrenie na azatioprín bolo negatívne.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Počas podávania azatioprínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene sa odporúča opatrnosť. U týchto pacientov sa má zvážiť zníženie dávkovania a má sa dôkladne sledovať hematologická odpoveď (pozri časť 4.2).

Leschov-Nyhanov syndróm

Obmedzené údaje naznačujú, že azatioprín nemá žiadny prínos pre pacientov s deficitom hypoxantín-guanín-fosforibozyltransferázy (Leschov-Nyhanov syndróm). Preto sa za predpokladu abnormálneho metabolizmu u týchto pacientov neodporúča, aby títo pacienti dostávali azatioprín.

Mutagenita

U pacientov mužského aj ženského pohlavia, ktorí sa liečili azatioprínom, sa preukázali chromozomálne abnormality. Posúdenie úlohy azatioprínu pri vývoji týchto abnormalít je náročné.

U potomkov pacientov, ktorí sa liečili azatioprínom, sa preukázali chromozomálne abnormality lymfocytov, ktoré postupom času ustúpili. S výnimkou mimoriadne zriedkavých prípadov sa u potomkov pacientov, ktorí sa liečili azatioprínom, nepozoroval žiadny zreteľný fyzický dôkaz abnormality.

U pacientov, ktorí sa liečili azatioprínom na viacero ochorení, sa preukázal synergický klastogénny účinok azatioprínu a ultrafialového svetla s dlhou vlnovou dĺžkou. Ako je to bežné u pacientov so zvýšeným rizikom rakoviny kože, má sa obmedziť expozícia slnečnému žiareniu a UV žiareniu a pacienti si majú obliecť ochranné oblečenie a používať krém na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom.

Účinky na fertilitu

Zmiernenie chronického zlyhania obličiek po transplantácii obličky zahŕňajúce podávanie azatioprínu bolo sprevádzané zvýšením fertility u príjemcov transplantátu u mužského a aj ženského pohlavia.

Hepatitída B (pozri časť 4.8):

U prenášačov vírusu hepatitídy B (definovaní ako pacienti s pozitívnym povrchovým antigénom hepatitídy B [HBsAg] počas viac ako šesť mesiacov), alebo pacientov s dokumentovanou infekciou HBV v anamnéze, ktorí dostávajú imunosupresíva, sa vyskytuje riziko reaktívacie replikácie HBV s asymptomatickým zvýšením sérových hladín HBV DNA a zvýšením hladiny sérových transamináz. Do úvahy sa môžu vziať lokálne odporúčania, vrátane profylaktickej liečby perorálnymi liekmi proti HBV.

Neuromuskulárne blokátory

Osobitná opatrnosť je potrebná v prípade, ak sa azatioprín podáva súbežne s neuromuskulárnymi blokátormi ako sú atrakúrium, rokurónium, cisatrakúrium a suxametónium (známe aj ako sukcinylcholíń) (pozri časť 4.5). Anestéziológovia musia skontrolovať, či ich pacientom nebol pred operáciou podaný azatioprín.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML), (oportúnna infekcia spôsobená vírusom JC), sa hlásila u pacientov dostávajúcich azatioprín s inými imunosupresívami. Pri prvom prejave alebo príznakov naznačujúcich PML sa má imunosupresívna liečba prerušiť a má sa vykonať príslušné vyhodnotenie na stanovenie diagnózy (pozri časť 4.8).

Poruchy metabolizmu a výživy

Podávanie analógov purínu, azatioprínu a merkaptopurínu, môže interferovať s metabolickou dráhou niacínu, čo môže viesť k nedostatku kyseliny nikotínovej (pelagre). Pri použití azatioprínu bolo hlásených niekoľko prípadov, najmä u pacientov s IBD (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída). Diagnózu pelagry je potrebné zvážiť u pacienta s ohraňenou pigmentovou vyrážkou (dermatitídou), gastroenteritídou (hnačkou) alebo neurologickými deficitmi vrátane kognitívneho poklesu (demencie). Musí sa zahájiť primeraná lekárska starostlivosť so suplementáciou niacínu/nikotínamidu a zvážiť zníženie dávky azatioprínu alebo ukončenie jeho podávania.

Infekcia vírusom varicella zoster (pozri časť 4.8)

Závažnosť infekcie vírusom varicella zoster (VZV, ovčie kiahne a herpes zoster) sa môže zhoršiť počas podávania imunosupresív (pozri časť 4.8). Má sa postupovať s opatrnosťou s ohľadom na nasledovné:

Pred začiatkom podávania imunosupresív má predpisujúci lekár skontrolovať, či má pacient anamnézu VZV. Na určenie expozície v minulosti môže byť užitočné sérologické vyšetrenie. Pacienti bez expozície v anamnéze sa majú vyhnúť kontaktu s osobami s ovčimi kiahňami a herpes zoster. Ak sa pacient vystaví VZV, u pacientov sa musí venovať osobitná pozornosť predchádzaniu vzniku ovčích kiahní a herpes zoster a má sa zvážiť pasívna imunizácia imunoglobulínom varicella-zoster (VZIG).

Ak sa pacient infikuje VZV, majú sa vykonať náležité opatrenia, ktoré môžu zahŕňať liečbu antivirotikami a podpornú starostlivosť.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vakcíny

Imunosupresívna aktivita azatioprínu môže spôsobiť atypickú a potenciálne škodlivú odpoveď na živé vakcíny. Preto sa odporúča, aby pacienti nedostávali živé vakcíny počas liečby a minimálne 3 mesiacov po ukončení liečby azatioprínom (pozri časť 4.4).

Existuje pravdepodobnosť zníženej odpovede na usmrtené vakcíny; u pacientov liečených kombináciou azatioprínu a kortikosteroidov sa takáto odpoveď pozorovala na vakcínu hepatitídy B.

Malé klinické skúšanie naznačilo, že štandardné terapeutické dávky azatioprínu nemajú škodlivý vplyv na odpoveď na polyvalentnú pneumokokovú vakcínu podľa vyhodnotenia na základe priemernej koncentrácie antikapsulárnych špecifických protilátok.

Účinok súbežne podávaných liekov na azatioprín

Ribavirín

Ribavirín inhibuje enzým inozínmonofosfátdehydrogenázu (IMPDH), čo vedie k zníženej tvorbe aktívnych 6-tioguanínových nukleotidov. Po súbežnom podávaní azatioprínu a ribavirínu sa hlásila závažná myelosupresia, preto sa súbežné podávanie neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Cytostatiká/myelosupresíva (pozri časť 4.4)

Ak je to možné, má sa zabrániť súbežnému podávaniu cytostatík alebo liekov, ktoré môžu mať myelosupresívny účinok, ako napr. penicilamín. Existujú protichodné klinické hlásenia interakcií medzi azatioprínom a trimetoprimom/sulfametoxazolom, ktoré viedli k závažným hematologickým abnormalitám.

Objavili sa hlásenia prípadov, ktoré naznačujú, že hematologické abnormality môžu vzniknúť z dôvodu súbežného podávania azatioprínu a inhibítorov ACE.

Bolo naznačené, že cimetidín a indometacín môžu mať myelosupresívne účinky, ktoré sa môžu zosilniť súbežným podávaním azatioprínu.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy

Aktivita xantínoxidázy je inhibovaná alopurinolom, oxipurinolom a tiopurinolom, výsledkom čoho je znížená premena biologicky aktívnej kyseliny 6-tioinozínovej na biologicky neaktívnu kyselinu 6-tiomočovú. V prípade súbežného podávania alopurinolu, oxipurinolu a/alebo tiopurinolu so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom má byť dávka 6-merkaptopurínu a azatioprínu znížená na jednu štvrtinu pôvodnej dávky.

Na základe predklinických údajov, ďalšie inhibítory xantínoxidázy, ako je febuxostát, môžu predĺžiť účinok azatioprínu, čo môže mať za následok výraznejší útlm kostnej drene. Súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie primeraného zníženia dávky azatioprínu.

Aminosalicylát

Existuje dôkaz *in vitro* a *in vivo*, že aminosalicylátové deriváty (napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín) inhibujú enzým TPMT. Preto môže byť potrebné pri súbežnom podávaní s aminosalicylátovými derivátmi zväčšiť nižšie dávky azatioprínu (pozri tiež časť 4.4).

Metotrexát

Metotrexát (20 mg/m² perorálne) zvýšil AUC 6-merkaptopurínu o približne 31 % a metotrexát (2 g/m² intravenózne) zvýšil AUC 6-merkaptopurínu o 69 % alebo o 93 % (5 g/m² intravenózne). Preto, ak sa azatioprín podáva súbežne s vysokými dávkami metotrexátu, dávka sa má upraviť tak, aby sa zachoval vhodný počet bielych krviniek.

Infliximab

Interakcia sa pozorovala medzi azatioprínom a infliximabom. U pacientov, ktorým sa dlhodobo podával azatioprín, došlo k prechodnému zvýšeniu hladiny 6-TGN (6-tioguanín nukleotidov, aktívny metabolit azatioprínu) a zníženiu priemerného počtu leukocytov v prvých týždňoch po infúzii infliximabu, ktorý sa vrátil na predchádzajúcu úroveň po 3 mesiacoch.

Neuromuskulárne blokátory

Existuje klinický dôkaz, že azatioprín antagonizuje účinok nedepolarizujúcich myorelaxancií. Experimentálne údaje potvrdzujú, že azatioprín ruší neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi myorelaxanciami a ukazujú, že azatioprín zosilňuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú depolarizujúcimi myorelaxanciami (pozri časť 4.4).

Účinok azatioprínu na iné lieky

Antikoagulanciá

Hlásila sa inhibícia antikoagulačného účinku warfarínu pri súbežnom podávaní s azatioprínom. Môžu sa preto vyžadovať vyššie dávky antikoagulancia. Odporúča sa, aby sa pri súbežnom podávaní antikoagulancií s azatioprínom, pozorne sledovali parametre koagulácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Tak ako pri každej cytotoxickej chemoterapii, ak jeden z partnerov užíva Imuran, je potrebné odporučiť adekvátne antikoncepčné opatrenia počas liečby azatioprínom a minimálne tri mesiace po jej ukončení.

Preukázalo sa, že dochádza k značnému transplacentárnemu a transamniotickému prechodu azatioprínu a jeho metabolitov z matky na plod.

Imuran sa nemá podávať pacientkám, ktoré sú gravidné alebo u ktorých je pravdepodobné, že otehotnejú v blízkej budúcnosti bez starostlivého zhodnotenia rizika oproti prínosu.

Dôkazy o teratogenite azatioprínu u človeka nie sú jednoznačné. Objavili sa hlásenia o vnútromaternicovom spomalení rastu, predčasnom pôrode a nízkej pôrodnej hmotnosti po expozícii azatioprínu u matky, najmä v kombinácii s kortikosteroidmi. Objavili sa tiež hlásenia spontánneho potratu po expozícii azatioprínu buď u matky alebo partnera.

Leukopénia a/alebo trombocytopénia boli vzácne hlásené u novorodencov, ktorých matky užívali azatioprín počas gravidity. Počas gravidity sa odporúča osobitná pozornosť pri sledovaní hematologických parametrov.

V súvislosti s liečbou azatioprínom bol ojedinele hlásený výskyt cholestázy počas gravidity. Včasná diagnostika a prerušenie podávania azatioprínu môže minimalizovať vplyv na plod. Ak sa však potvrdí cholestáza v gravidite, má sa vykonať starostlivé posúdenie prínosu pre matku a vplyvu na plod (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Prítomnosť 6-merkaptopurínu sa zistila v kolostre a v materskom mlieku žien užívajúcich azatioprín. Odporúča sa, aby matky dostávajúce azatioprín nedojčili.

Fertilita

Nie je známe, či má liečba azatioprínom špecifický účinok na ľudskú fertilitu. Pozri časť 4.4.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve Imuranu na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Z farmakológie lieku nie je možné predvídať nepriaznivý vplyv na tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pre tento liek neexistuje žiadna súčasná klinická dokumentácia, ktorá sa môže použiť ako podporná pri určení frekvencie nežiaducich účinkov. Nežiaduce účinky sa môžu líšiť vo výskyte v závislosti od indikácie.

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo:

veľmi časté: $\geq 1/10$

časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$,

menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$

zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$

veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$

neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | | Nežiaduce účinky |
|--|-----------------|--|
| Infekcie a nákazy | Veľmi časté | vírusové, mykotické a bakteriálne infekcie u pacientov po transplantácii, ktorí užívajú Imuran v kombinácii s inými imunosupresívami |
| | Menej časté | vírusové, mykotické a bakteriálne infekcie v iných populáciách pacientov |
| | Veľmi zriedkavé | po užití azatioprínu v kombinácii s inými imunosupresívami sa hlásili prípady PML súvisiace s vírusom JC (pozri časť 4.4) |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy) | Zriedkavé | novotvary vrátane lymfoproliferatívnych porúch, karcinómy kože (melanómy a iné karcinómy), sarkómy (Kaposiho sarkóm a iné sarkómy) a karcinóm krčku maternice <i>in situ</i> , akútna myeloidná leukémia a myelodysplázia (pozri časť 4.4) |
| | Veľmi zriedkavé | hepatosplenický lymfóm T-buniek (pozri časť 4.4) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Veľmi časté | leukopénia, zlyhanie kostnej drene |
| | Časté | trombocytopénia |
| | Menej časté | anémia |
| | Zriedkavé | agranulocytóza, pancytopénia, aplastická anémia, megaloblastická anémia, erytroidná hypoplázia |
| Poruchy imunitného systému | Menej časté | precitlivosť |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Veľmi zriedkavé | Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi zriedkavé | reverzibilná pneumonitída |
| Poruchy metabolismu a výživy | Neznáme | pelagra (pozri časť 4.4) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | nauzea |
| | Menej časté | pankreatitída |
| | Veľmi zriedkavé | kolitída, divertikulitída a perforácia čreva v populácii po transplantácii, závažná hnačka v populácii so zápalovým ochorením čriev (IBD) |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Menej časté | cholestáza a tehotenská cholestáza |
| | Zriedkavé | život ohrozujúce poškodenie pečene |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Zriedkavé | alopécia |
| | Neznáme | akútna febrilná dermatóza (Sweetov syndróm), fotosenzibilná reakcia |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Menej časté | abnormálne výsledky testov pečene |

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Imuran sa môže spájať so zvyčajne reverzibilným útlmom kostnej drene závislým od dávky, najčastejšie sa prejavujúcim ako leukopénia, ale niekedy tiež ako anémia a trombocytopénia a zriedkavo ako agranulocytóza, pancytopénia a aplastická anémia. Tieto sa vyskytujú hlavne u pacientov s predispozíciou k myelotoxicite, ako sú napr. pacienti s deficitom TPMT a insuficienciou obličiek alebo pečene a u pacientov, u ktorých sa neznížila dávka Imuranu počas súbežnej liečby alopurinolom.

V súvislosti s liečbou Imuranom sa objavili reverzibilné, od dávky závislé zvýšenia v priemernom korpuskulárnom objeme a obsahu hemoglobínu v erytrocytoch. Pozorovali sa tiež megaloblastické zmeny kostnej drene, ale závažná megaloblastická anémia a erytroidná hypoplázia sú zriedkavé.

Poruchy imunitného systému

Po podaní Imuranu sa zriedkavo popísalo niekoľko odlišných klinických syndrémov, ktoré sa zdajú byť typickými prejavmi precitlivenosti. Klinické známky zahŕňajú celkovú malátnosť, závrat, nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku, zimnicu, exantém, vyrážku, erythema nodosum, vaskulitídu, myalgii,

artralgiu, hypotenziu, poruchu funkcie obličiek a cholestázu (pozri časť 4.8. Nežiaduce účinky – Poruchy pečene a žlčových ciest).

V mnohých prípadoch opakované imunologické vyšetrenia potvrdili súvislosť s Imuranom.

Okamžité vysadenie azatioprínu a podanie podpornej liečby obehového systému, kde je to vhodné, viedlo vo väčšine prípadov k zotaveniu. Ostatná zreteľná základná patológia viedla k veľmi zriedkavým smrteľným prípadom.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U niektorých pacientov sa po prvom podaní azatioprínu objavila nauzea. Zdá sa, že tento nežiaduci účinok je zmiernený podaním tabliet po jedle. Podávanie tabliet azatioprínu po jedle však môže znížiť perorálnu absorpciu, preto sa má po podaní týmto spôsobom zväziť sledovanie terapeutickej účinnosti.

Závažné komplikácie vrátane kolitídy, divertikulitídy a perforácie čreva sa popísali u príjemcov transplantátov užívajúcich imunosupresívnu liečbu. Etiológia však nie je jednoznačne známa, predpokladá sa veľký podiel vysokých dávok kortikosteroidov. U pacientov, u ktorých sa azatioprínom liečilo zápalové ochorenie čreva (IBD), sa hlásila závažná hnačka. Pri liečbe takýchto pacientov je potrebné myslieť na možnosť vzniku exacerbácie príznakov v súvislosti s užívaním lieku.

U malého percenta pacientov liečených azatioprínom, hlavne u pacientov po transplantácii obličiek a u pacientov s diagnózou zápalového ochorenia čriev (IBD), sa objavila pankreatitída. Existujú určité ťažkosti pri stanovení vzťahu vzniku pankreatitídy k určitému lieku, avšak opakované testy potvrdili určitú spojitosť s Imuranom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Cholestáza a zhoršenie výsledkov vyšetrenia pečene sa v súvislosti s užívaním azatioprínu vyskytujú zriedkavo. Po vysadení liečby sú obyčajne reverzibilné. Toto môže súvisieť s príznakmi reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8. Nežiaduce účinky – Poruchy imunitného systému).

Zriedkavé, ale život ohrozujúce poškodenie funkcie pečene spojené s dlhodobým užívaním azatioprínu sa popísalo hlavne u pacientov po transplantácii. Histologické zistenia zahŕňajú sínusoidálnu dilatáciu, pelióznu hepatitídu, venookluzívne ochorenie a nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu. V niektorých prípadoch výsledkom vysadenia azatioprínu bolo buď prechodné alebo trvalé zlepšenie histologických parametrov, ako aj príznakov súvisiacich s ochorením pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Vypadávanie vlasov sa v mnohých prípadoch popísalo u pacientov užívajúcich azatioprín a iné imunosupresívne látky. V mnohých prípadoch tento stav odoznel spontánne aj napriek pokračujúcej liečbe. Vzťah medzi alopeciou a liečbou azatioprínom je nejasný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Hlavné prejavy predávkovania azatioprínom a výsledkom útlmu funkcie kostnej drene, ktoré býva maximálne po 9 až 14 dňoch, sú nevysvetliteľná infekcia, ulcerácie v hrdle, tvorba modrín a krvácanie. Tieto prejavy sa s väčšou pravdepodobnosťou prejavujú skôr po chronickom predávkovaní ako po jednorazovom akútnom podaní. Objavilo sa hlásenie pacienta, ktorý užil jednorazovú nadmernú dávku 7,5 g azatioprínu. Okamžitými toxickými účinkami tohto predávkovania boli nauzea, vracanie a hnačka, po ktorých nasledovala mierna leukopénia a mierne abnormality vo funkcii pečene. Zotavenie sa zaobišlo bez zvláštnych udalostí.

Liečba

Keďže neexistuje žiadne špecifické antidotum, má sa pozorne sledovať krvný obraz a v prípade potreby sa majú nasadiť všeobecné podporné opatrenia spolu s náležitou transfúziou krvi. Aktívne opatrenia (ako je napr. použitie aktívneho uhlia) nemusia byť v prípade predávkovania azatioprínom účinné, pokiaľ tento postup nie je možné vykonať do 60 minút od užitia.

Ďalšia liečba má byť podľa klinickej indikácie alebo podľa odporúčaní národného toxikologického centra v prípade, ak je dostupné.

Účinnosť dialýzy u pacientov, ktorí sa predávkovali Imuranom, nie je známa, aj keď je azatioprín čiastočne dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká a imunomodulátory, imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX01.

Mechanizmus účinku:

Azatioprín je prekurzorom 6-merkaptopurínu (6-MP). *In vivo* sa azatioprín rýchlo štiepi na 6-merkaptopurín a metylnitroimidazolovú časť.

6-MP je neaktívny, ale funguje ako purínový antagonist a pre imunosupresiu vyžaduje bunkovú absorpciu a vnútrobunkový anabolizmus na tioguanínové nukleotidy (TGN). TGN a ďalšie metabolity (napríklad 6-metyl-merkaptopurínové ribonukleotidy) inhibujú syntézu purínu *de novo* a vzájomné konverzie purínových nukleotidov. TGN sú tiež zabudované do nukleových kyselín, čo prispieva k imunosupresívnym účinkom lieku. Ďalšie potenciálne mechanizmy účinku azatioprínu zahŕňajú inhibíciu väčšieho počtu dráh biosyntézy nukleových kyselín, čím sa predchádza proliferácii buniek, ktoré sa zapájajú pri determinácii a amplifikácii imunitnej odpovede. Vzhľadom na tieto mechanizmy účinku môže byť terapeutický účinok Imuranu evidentný až po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch liečby.

Aktivita metylnitroimidazolovej časti azatioprínu nebola jednoznačne definovaná. Vo viacerých systémoch sa však zdá, že mení aktivitu azatioprínu v porovnaní so 6-merkaptopurínom.

Farmakodynamické účinky

Plazmatické hladiny azatioprínu a 6-merkaptopurínu nekorelujú dostatočne dobre terapeutickou účinnosťou alebo toxicitou azatioprínu, a preto nemajú žiadnu prognostickú hodnotu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia azatioprínu je neúplná a premenlivá. Medián (rozsah) absolútnej biologickej dostupnosti 6-merkaptopurínu po podaní 50 mg azatioprínu je 47 % (27 – 80 %). Rozsah absorpcie azatioprínu je podobný v celom gastrointestinálnom trakte vrátane žalúdka, lačníka a slepého čreva. Rozsah absorpcie 6-merkaptopurínu po podaní azatioprínu je však premenlivý a medzi miestami absorpcie sa líši, pričom najvyšší rozsah absorpcie je v lačníku, potom v žalúdku a nakoniec v slepom čreve.

Aj keď neexistujú žiadne skúšania vplyvu jedla na azatioprín, vykonali sa farmakokinetické skúšania zamerané na 6-merkaptopurín, ktoré sú relevantné pre azatioprín. Priemerná relatívna biologická dostupnosť 6-merkaptopurínu bola približne o 26 % nižšia po podaní s jedlom a mliekom v porovnaní s podaním ráno nalačno. 6-merkaptopurín nie je stabilný v mlieku z dôvodu prítomnosti xantínoxidázy (30 % degradácia do 30 minút; pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti - Biotransformácia). Azatioprín sa má podávať aspoň 1 hodinu pred alebo 3 hodiny po jedle alebo mlieku (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Objem distribúcie v ustálenom stave (V_{dss}) azatioprínu je neznámy. Priemerný (\pm SD) zdanlivý V_{dss} pre 6-merkaptopurín je 0,9(\pm 0,8) l/kg, aj keď to môže byť podhodnotený odhad, pretože 6-merkaptopurín sa distribuuje do celého tela (a nielen do pečene).

Približne 30 % azatioprínu sa viaže na bielkoviny.

Koncentrácie 6-merkaptopurínu po intravenóznom alebo perorálnom podaní sú v mozgovomiechovom moku (CSF) nízke alebo zanedbateľné.

Štúdie na myšiach s ^{35}S -azatioprínom neukázali žiadnu nezvyčajne veľkú koncentráciu v niektorom z tkanív, ale veľmi malé množstvo ^{35}S sa našlo v mozgu.

Nukleotidy vytvorené metabolizmom azatioprínu neprechádzajú bunkovými membránami, a preto necirkulujú v telesných tekutinách.

Biotransformácia

Azatioprín sa *in vivo* rýchle štiepi prostredníctvom glutatión-S-transferázy na 6-merkaptopurín a metylnitroimidazolovú zložku. 6-merkaptopurín rýchlo prechádza bunkovými membránami a rozsiahlo sa metabolizuje mnohými viackrokovými cestami na aktívne a neaktívne metabolity, pričom neprevláda žiadny jeden enzým. Z dôvodu komplexného metabolizmu nevysvetľuje inhibícia jedného enzýmu všetky prípady nedostatočnej účinnosti a/alebo zvýšenej myelosupresie. Prevládajúce enzýmy zodpovedné za metabolizmus 6-merkaptopurínu alebo jeho následné metabolity sú polymorfná enzýmová tiopurínová metyltransferáza (TPMT) (pozri časť 4.4), xantínoxidáza (pozri časť 4.5 a časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti - Absorpcia), inozínmonofosfátová dehydrogenáza (IMPDH) (pozri časť 4.5) a hypoxantínguanínová fosfribozyltransferáza (HPRT). Ďalšie enzýmy zúčastňujúce sa tvorby aktívnych a neaktívnych metabolitov sú: guanozínmonofosfátová syntetáza (GMPS, ktorá tvorí TGN) a inozíntrifosfátová pyrofosfátáza (ITPáza). Samotný azatioprín sa tiež metabolizuje pomocou aldehydovej oxidázy, kedy sa tvorí 8-hydroxyazatioprín, ktorý môže byť aktívny. Ďalšími cestami sa tvoria aj viaceré neaktívne metabolity.

Existuje dôkaz, že polymorfizmus v génoch kódujúcich rôzne enzýmové systémy zúčastňujúce sa na metabolizme azatioprínu, môže predpovedať nežiaduce liekové reakcie na liečbu azatioprínom.

Tiopurínová metyltransferáza (TPMT)

Aktivita TPMT inverzne súvisí s koncentráciou erytrocytových tioguanínových nukleotidov derivovaných z 6-merkaptopurínu, pričom vyššie koncentrácie tioguanínových nukleotidov spôsobujú väčší pokles počtov bielych krviniek a neutrofilov. U osôb s deficitom TPMT sa môžu rozvinúť veľmi vysoké cytotoxické koncentrácie tioguanínových nukleotidov.

Genotypové testovanie môže určiť alelický vzor pacienta. Aktuálne 3 alely – TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C – zodpovedajú približne 95 % osôb so zníženými úrovňami aktivity TPMT. Približne 0,3 % (1:300) pacientov má dve nefunkčné (homozygótne deficitné) alely génu TPMT a má malú alebo nemá žiadnu detekovateľnú enzýmovú aktivitu. Približne 10 % pacientov má jednu nefunkčnú (homozygótnu) alelu TPMT, čo vedie k nízkej alebo strednej aktivite TPMT, a 90 % osôb má normálnu aktivitu TPMT s dvomi funkčnými alelami. Existovať môže tiež skupina tvoriaca približne 2 % osôb, ktoré majú veľmi vysokú aktivitu TPMT. Fenotypové testovanie určuje úroveň tiopurínových nukleotidov alebo aktivitu TPMT v červených krvinkách a môže byť tiež informatívne (pozri časť 4.4).

Eliminácia

Po perorálnom podaní 100 mg ³⁵S-azatioprínu sa 50 % rádioaktivity vylúčilo v moči počas 24 hodín a 12 % v stolici po uplynutí 48 hodín. Hlavnou zlúčeninou v moči bol neaktívny oxidovaný metabolit kyselina tiomočová. Menej ako 2 % sa vylúčilo v moči ako azatioprín alebo 6-merkaptopurín. Azatioprín má vysoký extrakčný pomer s celkovým klírensom väčším ako 3 l/min. u bežných dobrovoľníkov. Neexistujú žiadne údaje o renálnom klírense ani polčase azatioprínu. Renálny klírens 6-merkaptopurínu je 191 ml/min./m² a polčas 6-merkaptopurínu je 0,9 hod.

Metabolit azatioprínu, 6-merkaptopurín, sa identifikoval v kolostre a materskom mlieku žien liečených azatioprínom.

Osobitné populácie pacientov

Staršie osoby

U starších osôb sa nevykonali žiadne osobitné skúšania (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia s nadváhou

V klinickom skúšaní vykonanom v USA sa 18 detí (vo veku 3 až 14 rokov) rovnomerne rozdelilo do dvoch skupín s pomerom telesnej hmotnosti k výške väčším a menším než 75. percentil. Každé dieťa dostávalo udržiavaciu liečbu 6-merkaptopurínom a dávkovanie bolo vypočítané na základe plochy povrchu ich tela. Priemerná hodnota AUC (0 až ∞) 6-merkaptopurínu v skupine nad 75. percentilom bola 2,4-násobne nižšia ako v skupine pod 75. percentilom. Preto deti s nadváhou môžu vyžadovať dávky azatioprínu na hornej hranici rozsahu dávok a odporúča sa dôkladné sledovanie odpovede na liečbu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Skúšania s azatioprínom preukázali, že nie je žiadny rozdiel vo farmakokinetických vlastnostiach 6-merkaptopurínu u uremických pacientov v porovnaní s pacientmi po transplantácii obličiek. Keďže sa vie iba málo o aktívnych metabolitoch azatioprínu pri poruche funkcie obličiek, u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa má zvážiť podávanie nižších dávok (pozri časť 4.2).

Azatioprín a/alebo jeho metabolity sa vylučujú hemodialýzou, pričom približne 45 % rádioaktívnych metabolitov sa vylúči počas dialýzy trvajúcej 8 hodín.

Porucha funkcie pečene

Skúšanie s azatioprínom sa vykonalo v troch skupinách pacientov po transplantácii obličiek: pacienti bez ochorenia pečene, pacienti s poškodením funkcie pečene (ale bez cirhózy) a pacienti s poruchou funkcie pečene a cirhózou. Táto štúdia preukázala, že expozícia 6-merkaptopurínu bola 1,6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene (ale bez cirhózy) a 6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene a cirhózou v porovnaní s pacientmi bez ochorenia pečene. Preto sa má zvážiť podávanie znížených dávok pacientom so zhoršenou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Vo viacerých testoch genotoxicity *in vitro* a *in vivo* sa zistilo, že azatioprín je mutagénny.

Reprodukčná toxicita

Skúšania u gravidných potkanov, myší a králikov, u ktorých sa použil azatioprín v dávkach od 5 do 15 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas obdobia organogenézy, preukázali rôzne stupne abnormalít plodu.

Teratogenita bola evidentná u králikov pri dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Karcinogenita (pozri časť 4.4)

Dlhodobé skúšania karcinogenity azatioprínu preukázali zvýšený výskyt lymfosarkómov, ako aj epitelových nádorov a karcinómov u myší a potkanov, pri dávkach do 2-násobku ľudskej terapeutickkej dávky a pri nižších dávkach u imunokompromitovaných myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Imuran 25 mg:
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydrolyzát škrobu
kyselina stearová
stearát horečnatý

Filmový obal:
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Imuran 50 mg:
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hydrolyzát škrobu
kyselina stearová

stearát horečnatý

Filmový obal:
hypromelóza
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Žiadne.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C, v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/Al blister.

Veľkosť balenia:
25 mg x 100 tabliet
50 mg x 100 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Bezpečné zaobchádzanie

Zdravotnícki pracovníci, ktorí manipulujú s neporušenými tabletami s obsahom azatioprínu, sa majú riadiť usmerneniami na zaobchádzanie s cytotoxickými liekmi v súlade so štandardnými miestnymi odporúčaniami a/alebo nariadeniami.

Ak je povrch tablety neporušený, pri zaobchádzaní s filmom obalenými tabletami obsahujúcimi azatioprin neexistuje žiadne riziko. Filmom obalené tablety obsahujúce azatioprin sa nesmú deliť, a ak je filmový obal neporušený, nie sú potrebné žiadne ďalšie opatrenia pri zaobchádzaní s nimi.

Likvidácia

Tablety obsahujúce azatioprin sa majú zlikvidovať vhodným spôsobom podľa štandardných miestnych nariadení platných pre likvidáciu nebezpečných látok.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imuran 25 mg: 59/0188/70-CS

Imuran 50 mg: 59/0168/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1970

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024