

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imasup 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg azathioprinu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 68,72 mg – 70,50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně je vyraženo AZ50 a na druhé straně je půlicí rýha.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Výška: 3,0 mm - 3,6 mm

Průměr: 8,0 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Azathioprin je indikován v imunosupresivních režimech jako doplněk k imunosupresivním látkám, které tvoří hlavní část léčby (základ imunosuprese).

Azathioprin je indikován v kombinaci s jinými imunosupresivními látkami k prevenci odmítnutí transplantátu u pacientů, kteří jsou příjemci alogenních transplantátů ledvin, jater, srdce, plic nebo slinivky.

Azathioprin se používá jako imunosupresivní antimetabolit buď samostatně, nebo častěji v kombinaci s jinými látkami (obvykle kortikosteroidy) a postupy, které mají vliv na imunitní odpověď. Léčebný účinek může být zřejmý až po několika týdnech nebo měsících a jeho součástí může být účinek šetřící steroidy, který takto snižuje toxicitu související s vysokými dávkami a dlouhodobým užíváním kortikosteroidů.

Azathioprin je indikován buď samostatně, nebo v kombinaci s kortikosteroidy, případně jinými léčivými přípravky a postupy v těžkých případech níže uvedených onemocnění, u pacientů, kteří nesnášejí steroidy nebo kteří jsou závislí na steroidech a jejichž reakce na léčbu je neadekvátní i přes léčbu vysokými dávkami steroidů:

- těžká aktivní revmatoidní artritida, kterou nelze zvládat méně toxickými látkami (chorobu modifikujícími antirevmatiky, tzv. DMARD),
- těžká nebo středně těžká zánětlivá onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida),

- systémový lupus erythematoses,
- dermatomyozitida a polymyozitida,
- autoimunitní chronická aktivní hepatitida,
- polyarteritis nodosa,
- autoimunitní hemolytická anémie,
- chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Transplantace

Podle zvoleného imunosupresivního režimu je možné v první den léčby podat maximální dávku 5 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Udržovací dávka se může pohybovat v rozsahu 1–4 mg/kg tělesné hmotnosti denně a je nutné ji přizpůsobit klinickým požadavkům a hematologické toleranci.

Z důkazů vyplývá, že doba léčby azathioprinem by měla být neomezená, a to i tehdy, jsou-li nutné jen nízké dávky, neboť existuje riziko rejekce štěpu.

Ostatní stavy

Obvyklá počáteční dávka je 1–3 mg/kg tělesné hmotnosti/den. Tuto dávku je nutné upravit podle klinické odpovědi (která může být zřejmá až po několika týdnech nebo měsících) a hematologické tolerance.

Když je léčebná odezva zřejmá, je nutné zvážit snížení udržovací dávky na nejnižší úroveň slčitelnou s udržením odezvy. Jestliže do tří až šesti měsíců nedojde k žádnému zlepšení stavu pacienta, je nutné zvážit vysazení tohoto léčivého přípravku.

Potřebná udržovací dávka se může pohybovat od méně než 1 mg/kg tělesné hmotnosti/den do 3 mg/kg tělesné hmotnosti/den v závislosti na léčeném klinickém stavu a individuální reakci pacienta včetně hematologické tolerance.

Dávka pro léčbu chronické aktivní hepatitidy je obvykle od 1,0 do 1,5 mg/kg/tělesné hmotnosti/den.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s nedostatečností ledvin nebo jater je nutné podávat dávky na spodní hranici normálního rozsahu. Azathioprin je kontraindikován v případech těžké poruchy funkce jater (viz bod 4.3).

Použití u dětí a dospívajících

Neexistuje dostatek údajů pro to, aby bylo možné doporučit použití azathioprinu u pediatrické populace v indikacích juvenilní chronické artritidy, systémového lupus erythematoses, dermatomyozitidy a polyarteritis nodosa.

U ostatních indikací uvedené doporučené dávky platí pro děti a dospívající i pro dospělé.

Starší lidé

Neexistují žádné specifické informace o tom, jak starší pacienti snášejí azathioprin. Doporučuje se, aby používané dávky byly na spodní hranici normálního rozsahu (vyšetření krevního obrazu viz bod 4.4).

Než se léčebný účinek dostaví, může to trvat několik týdnů nebo měsíců.

Léčivý přípravek je možné podávat dlouhodobě, pokud jej pacient dobře snáší.

Azathioprin je nutné vždy vysazovat postupně za pečlivého sledování.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky. Pokud je nutné tabletu rozpůlit, zabraňte kontaktu kůže s prachem z tablety nebo s povrchem lomu (viz bod 4.4 a 6.6). Tablety nedrťte. K dlouhodobé léčbě použijte tablety o síle 25 mg (Imasup 25 mg).

Pacienti s mutací NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací genu NUDT15 mají zvýšené riziko těžké toxicity merkaptopurinu, což je metabolit azathioprinu (viz bod 4.4). Tito pacienti obvykle vyžadují snížení dávky, hlavně homozygoti pro variantu NUDT15 (viz bod 4.4). Před zahájením léčby azathioprinem může být vhodné zvážit genotypické testování variant NUDT15. V každém případě je nutné pečlivé sledování krevního obrazu.

Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se má zapít alespoň jednou sklenicí tekutiny (200 ml).

Tablety se mají užívat během jídla, aby se snížilo riziko nauzey.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- hypersenzitivita na 6-merkaptopurin (metabolit azathioprinu)
- těžké infekce
- vážně poškozená funkce jater nebo kostní dřeně
- pankreatitida
- každá živá vakcína, zejména vakcína BCG, vakcína proti neštovicím a proti žluté zimnici
- těhotenství, pokud přínosy nepřeváží rizika (viz bod 4.6)
- kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledování

Používání azathioprinu může být nebezpečné; přípravek tedy nesmí být předepsán, jestliže u pacienta nemohou být dostatečně sledovány toxické účinky po celou dobu léčby.

- V prvních osmi týdnech léčby je nutné nejméně jednou týdně provádět kompletní vyšetření krevního obrazu včetně počtu krevních destiček. Častější vyšetření jsou nutná v těchto případech:
 - jestliže byly podány vyšší dávky přípravku,
 - u starších pacientů,
 - je-li zhoršená funkce ledvin,
 - je-li mírně až středně zhoršená funkce jater (viz body 4.2 a 5.2),
 - je-li mírně až středně zhoršená funkce kostní dřeně (viz také bod 4.2),
 - u pacientů s hypersplenismem.

Četnost vyšetření krevního obrazu lze snížit po 8 týdnech. Kompletní vyšetření krevního obrazu se doporučuje opakovat jednou měsíčně nebo alespoň v intervalech nepřesahujících 3 měsíce.

Pacienti musí být poučeni o tom, aby svého lékaře ihned informovali o vzniku vředů v hrdle, horečce, infekcích, podlitinách, krvácení nebo o jiných známkách myelosuprese.

- Azathioprin je hepatotoxický a během léčby je třeba pravidelně provádět testy funkce jater. U osob, které již trpí onemocněním jater, nebo u osob podstupujících jinou potenciálně hepatotoxickou léčbu se doporučuje častější sledování. Byly hlášeny případy necirhotické portální hypertenze / portosinusoidálního cévního onemocnění. Mezi časně klinické příznaky patří abnormality jaterních enzymů, mírná žloutenka, trombocytopenie a splenomegalie (viz bod 4. 8).

Pacienti mají být informováni o příznacích poškození jater a poučeni, že se mají okamžitě obrátit na svého lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.

- Existují jedinci s vrozeným deficitem enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT), kteří mohou být nezvykle citliví na myelosupresivní účinek azathioprinu a po zahájení léčby azathioprinem mohou být náchylní k rychlému útlumu funkce kostní dřeně. Tento problém by mohl být zhoršen současným podáváním s léčivými přípravky, které inhibují TPMT, například s olsalazinem, mesalazinem nebo sulfasalazinem. Bylo také hlášeno, že snížená činnost TPMT zvyšuje riziko sekundárních leukémií a myelodysplazie u osob, jimž je podáván 6-merkaptopurin (aktivní metabolit azathioprinu) v kombinaci s jinými cytostatiky (viz bod 4.8).
- Omezené zkušenosti ukazují, že azathioprin není přínosem u pacientů s deficiencí hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferázy (s Leschovým-Nyhanovým syndromem). Z tohoto důvodu nelze azathioprin u těchto pacientů používat.
- Je nutné pečlivě sledovat koagulaci, pokud jsou současně s azathioprinem podávány látky bránící srážení krve kumarinového typu (viz bod 4.5).
- Vysazení azathioprinu může vést k těžkému zhoršení stavu, např. u systémového lupus erythematosus s nefritidou; dermatomyositidy a polymyositidy; u Crohnovy choroby; ulcerózní kolitidy; polyarteritis nodosa; chronické refrakterní idiopatické trombocytopenické purpury; autoimunitní hemolytické anémie; těžké aktivní revmatoidní artritidy nebo autoimunitní hepatitidy.
- Azathioprin je nutné vždy vysazovat postupně za pečlivého sledování.
- Jsou-li společně s azathioprinem aplikovány inaktivované nebo toxoidové vakcíny, je vždy nutné sledovat imunitní odpověď stanovením titru.
- Zvýšený počet kožních nádorů se vyskytl u pacientů během léčby azathioprinem. Jednalo se hlavně o oblasti vystavené slunci. Pacienti by měli být poučeni, aby se vyhýbali silnému slunci a UV záření, kůže by měla být v pravidelných intervalech sledována (viz také bod 4.8).
- Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů s neléčenými akutními infekcemi (viz také bod 4.3).
- Pacientům se souběžnou léčbou cytostatiky je možné podávat azathioprin jen pod dohledem.

Pacienti s variantou NUDT15

Pacienti s vrozenou mutací v genu NUDT15 mají zvýšené riziko těžké toxicity merkaptopurinu (což je metabolit azathioprinu) jako např. časná leukopenie a alopecie, u konvenčních dávek thiopurinové léčby. Obecně vyžadují snížení dávky, hlavně homozygoti pro variantu NUDT15 (viz bod 4.2). Frekvence NUDT15 c.415 C>T má etnickou variabilitu na úrovni přibližně 10 % u osob pocházejících z východní Asie, 4 % u Hispánců, 0,2% u Evropanů a 0 % u Afričanů. V každém případě je nutné pečlivé sledování krevního obrazu.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

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

Mutagenita

U mužů i žen léčených azathioprinem byly prokázány chromozomální abnormality. Úlohu azathioprinu při vzniku těchto abnormalit je obtížné stanovit.

Karcinogenita (viz také bod 4.8)

Pacientům, kteří užívají imunosupresivní léčbu včetně azathioprinu, hrozí vyšší riziko rozvoje lymfoproliferativního onemocnění a jiných malignit, především nádorů kůže (melanom a non-melanom), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla *in situ*. Zvýšené riziko pravděpodobně souvisí se stupněm a délkou imunosuprese. Bylo zjištěno, že přerušení imunosuprese může vést k částečné regresi lymfoproliferativního onemocnění.

Léčebný režim, který obsahuje více imunosupresiv (včetně thiopurinů), má být užíván s opatrností, neboť může způsobit lymfoproliferativní onemocnění, které v některých případech vedlo k úmrtí. Kombinace více imunosupresiv užívaných současně zvyšuje riziko lymfoproliferativních onemocnění asociovaných s virem Epstein-Barrové (EBV).

Poznámka k zacházení s léčivým přípravkem:

Azathioprin je mutagenní a potenciálně karcinogenní. Při zacházení s touto látkou je nutné dodržovat vhodná bezpečnostní opatření. Na to by se mělo obzvláště pamatovat u těhotných zdravotnic (viz bod 6.6).

Syndrom aktivovaných makrofágů

Syndrom aktivovaných makrofágů (SAM) je známé, život ohrožující onemocnění, k jehož rozvoji může dojít u pacientů s autoimunitními poruchami, především u nespecifických střevních zánětů (neschválená indikace). V souvislosti s užíváním azathioprinu může být zvýšená tendence k rozvoji SAM. Pokud dojde k rozvoji SAM nebo existuje podezření na toto onemocnění, má být co nejdříve provedeno vyšetření a zahájena léčba, přičemž terapie azathioprinem má být přerušena. Lékaři mají sledovat příznaky infekce, jako je infekce virem Epstein-Barrové (EBV) a cytomegalovirem (CMV), protože se jedná o známé spouštěče SAM.

Poruchy metabolismu a výživy

Analogy purinů (azathioprinu a merkaptopurinu) mohou interferovat s dráhou niacinu, což může vést k nedostatku kyseliny nikotinové (pelagře). Případy pellagry byly hlášeny při užívání azathioprinu, zejména u pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním střev. Diagnóza pelagry má být zvážena u pacientů s lokalizovanou pigmentovanou vyrážkou, gastroenteritidou a rozsáhlým neurologickým deficitem včetně zhoršení kognitivních funkcí. Musí být zahájena vhodná léčba doplňky niacinu/nikotinamidu a zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby azathioprinem.

Neuromuskulární blokátory

Zvýšená opatrnost je nezbytná při současném podávání azathioprinu s neuromuskulárními blokátory jako je atrakurium, rokuronium, cisatrakurium nebo suxamethonium (jiné označení pro sukcinylcholin) (viz bod 4.5). Anesteziologové mají ověřit, zda jejich pacientům nebyl před operací podán azathioprin.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES)

U pacientů, jimž byl podáván azathioprin, byly hlášeny případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). Budou-li pacienti užívající azathioprin vykazovat příznaky syndromu PRES, jako je bolest hlavy, změny duševního stavu, epileptické záchvaty, hypertenze a poruchy zraku, je třeba provést diagnostické snímkování. Jestliže bude stanovena diagnóza syndromu PRES, doporučuje se vhodná léčba krevního tlaku a záchvatů a okamžité ukončení léčby azathioprinem. Po vysazení azathioprinu a odpovídající léčbě byla ve většině případů hlášena úprava stavu.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Allopurinol, oxipurinol, thiopurinol a další inhibitory xantinoxidázy.
Alopurinol, oxypurinol a thiopurinol inhibují aktivitu xantinoxidázy, což vede ke snížené přeměně biologicky aktivní 6-thioinosinové kyseliny na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Když se alopurinol, oxypurinol a/nebo thiopurinol podávají souběžně s 6-merkaptopurinem nebo azathioprinem, je nutné dávku 6-merkaptopurinu a azathioprinu snížit na jednu čtvrtinu původní dávky (viz bod 4.2). U pacientů léčených souběžně azathioprinem a alopurinolem byly hlášeny fatální případy.
Na základě neklinických údajů mohou další inhibitory xantinoxidázy jako je febuxostat prodloužit aktivitu azathioprinu, což může mít za následek výraznější útlum kostní dřeně. Současné podávání se nedoporučuje, protože dostupné údaje nejsou dostatečné pro stanovení odpovídajícího snížení dávky azathioprinu.
- Existují klinické důkazy, že azathioprin antagonizuje účinek nedepolarizujících myorelaxancií. Experimentální údaje potvrzují, že azathioprin ruší neuromuskulární blokádu vyvolanou nedepolarizujícími látkami a ukazují, že azathioprin zesiluje neuromuskulární blokádu vyvolanou depolarizujícími látkami (viz bod 4.4). Pacienti musí být upozorněni, aby před chirurgickým zákrokem informovali anesteziologa o léčbě azathioprinem.
- Při kombinaci azathioprinu s jinými imunosupresivy, například s cyklosporinem nebo takrolimem, je třeba vzít v úvahu vyšší riziko nadměrné imunosuprese.
- Byly pozorovány interakce mezi azathioprinem a infliximabem při léčbě Crohnovy choroby. U pacientů současně užívajících azathioprin bylo zaznamenáno přechodné zvýšení hladin 6-TGN (nukleotidu 6-thioguaninu, aktivního metabolitu azathioprinu) a snížení průměrného počtu leukocytů v prvních týdnech po infuzi infliximabu, které se po 3 měsících vrátily k předchozím hladinám.
- Existuje riziko zvýšeného myelosupresivního účinku azathioprinu v důsledku inhibice jeho metabolismu v játrech, pokud je azathioprin podáván současně s deriváty kyseliny aminosalicylové, například s olsalazinem, mesalazinem a sulfasalazinem (viz bod 4.4).
- Byla hlášena inhibice antikoagulačního účinku warfarinu a fenprokumonu při jejich současném podávání s azathioprinem. Srážlivost je proto nutné pečlivě sledovat (viz bod 4.4).
- Současná léčba azathioprinem a inhibitory ACE, trimethoprimem/sulfamethoxazolem, cimetidinem nebo indomethacinem zvyšuje riziko myelosuprese (viz bod 4.4).
- Současná léčba azathioprinem a látkami s myelosupresivními/cytotoxickými vlastnostmi může zesílit myelotoxické účinky. Platí to rovněž pro myelosupresivní léčbu dokončenou jen krátce před zahájením léčby azathioprinem (viz bod 4.4).
- Bylo prokázáno, že furosemid snížil metabolismus azathioprinu lidskou jaterní tkání in vitro. Klinický význam není znám.
- Imunosupresivní aktivita azathioprinu může vést k netypické a potenciálně škodlivé odpovědi na živé vakcíny, a proto je z teoretických důvodů podávání živých vakcín pacientům léčeným azathioprinem kontraindikováno (viz bod 4.3). Je pravděpodobná slabší odpověď na neživé vakcíny a taková odpověď na vakcínu proti hepatitidě B byla pozorována mezi pacienty léčenými kombinací azathioprinu a kortikosteroidů. Malá klinická studie ukázala, že standardní léčebné

dávky azathioprinu neovlivňují škodlivě odpověď na polyvalentní pneumokokovou vakcínu, jak bylo vyhodnoceno na základě průměrné koncentrace specifických antikapsulárních protilátek (viz bod 4.4).

- Perorální dávka 20 mg/m² methotrexátu zvýšila AUC 6-merkaptopurinu o cca 31 %, kdežto intravenózní podání 2 respektive 5 g/m² methotrexátu zvýšilo AUC 6-merkaptopurinu o 69, respektive 93 %. V případě současného podávání vysokých dávek methotrexátu je tedy nutné upravit dávku azathioprinu tak, aby byl počet bílých krvinek dostatečný.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Azathioprin se nesmí užívat během těhotenství, aniž by se pečlivě nevyhodnotil poměr rizika a přínosu (viz bod 4.3).

Ve studiích na zvířatech byl azathioprin teratogenní a embryotoxický (viz bod 5.3).

Azathioprin a jeho metabolity byly nalezeny v nízkých koncentracích v krvi plodu a amniotické tekutině po jeho podání matce. U několika novorozenců, jejichž matkám byl během těhotenství podáván azathioprin, byla hlášena leukopenie anebo trombocytopenie. Během těhotenství se doporučuje věnovat mimořádnou péči hematologickému sledování matky a snížení dávky v případě leukopenie.

Během léčby azathioprinem a po dobu nejméně tří měsíců po jejím ukončení se musí přijmout u mužských i ženských pacientů v reprodukčním věku antikoncepční opatření. Rovněž to platí pro pacienty s poruchami plodnosti následkem chronické urémie, protože plodnost se po transplantaci vrací k normálu. Zprávy udávají, že azathioprin ovlivňuje účinnost prostředků nitroděložní antikoncepce. Proto se doporučuje použít další nebo pomocná antikoncepční opatření.

Po vystavení vlivu působení azathioprinu v kombinaci s prednisonem in utero lze pozorovat přechodné snížení imunitních funkcí. Nitroděložní retardace růstu a předčasný porod byly pozorovány v případech léčby azathioprinem společně s prednisonem. Dlouhodobé důsledky těchto vlastností azathioprinu nejsou známy, ale mnoho dětí vystavených této látce in utero dosáhlo nyní věku deseti let, aniž by u nich byly zaznamenány jakékoliv problémy.

V souvislosti s léčbou azathioprinem byla příležitostně hlášena těhotenská cholestáza. Včasná diagnóza a přerušení léčby azathioprinem může minimalizovat vliv na plod. Pokud se však těhotenská cholestáza potvrdí, je třeba pečlivě posoudit přínos pro matku a vliv na plod.

Kojení

V mlezivu a mateřském mléce žen, které se podrobily léčbě azathioprinem, byl zjištěn 6-merkaptopurin, aktivní metabolit azathioprinu. Užívání azathioprinu je při kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Zmírnění chronické renální nedostatečnosti transplantací ledvin zahrnující podávání azathioprinu bylo doprovázeno zvýšenou plodností mužských i ženských příjemců transplantátu (antikoncepční prostředky viz výše).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k možnosti nežádoucích reakcí, například závratí, a vzhledem k individuálnímu výskytu jiných reakcí může léčba azathioprinem nežádoucím způsobem ovlivnit schopnost aktivní účasti na dopravním provozu nebo na obsluze strojů. To je nutné zvážit zejména v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Lze očekávat, že přibližně u 15 % pacientů se objeví nežádoucí účinky. Druh, četnost a závažnost nežádoucích účinků mohou záviset na dávce azathioprinu a na délce terapie, stejně tak jako na základním onemocnění pacienta nebo souběžně probíhajících terapiích.

Základním nežádoucím účinkem azathioprinu souvisejícím s dávkováním je obecně reverzibilní potlačení funkce kostní dřeně, které se projevuje jako leukopenie, trombocytopenie a anémie. Leukopenie se může projevit u více než 50 % všech pacientů léčených obvyklými dávkami azathioprinu.

Frekvence nežádoucích účinků byla klasifikována takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

U osob po transplantaci, kterým je podáván azathioprin v kombinaci s jinými imunosupresivy:

Velmi časté: Virové, kvasinkové, bakteriální infekce

U ostatních pacientů:

Méně časté: Virové, kvasinkové, bakteriální infekce

U pacientů užívajících azathioprin samostatně nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy, zejména kortikosteroidy, se projevila zvýšená náchylnost k virovým, kvasinkovým a bakteriálním infekcím.

Velmi vzácné: byly hlášeny případy PML způsobené virem JC po používání azathioprinu v kombinaci s dalšími imunosupresivy (viz bod 4.4).

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Vzácné: Novotvary včetně lymfoproliferativních onemocnění, nádorů kůže (melanomy a non-melanomy), sarkomů (Kaposiho a non-Kaposiho) a karcinomu děložního hrdla *in situ*, akutní myeloidní leukémie a myelodysplazie (viz bod 4.4)

Riziko vzniku nehodgkinského lymfomu a jiných zhoubných bujení, zejména karcinomů kůže (melanomů a jiných karcinomů), sarkomů (Kaposiho a jiných než Kaposiho sarkomů) a karcinomu děložního čípku *in situ* je zvýšené u pacientů užívajících imunosupresivní léčivé přípravky, zvláště u příjemců transplantátů s agresivní léčbou. Tuto terapii je nutné udržovat na nejnižší účinné úrovni. Zvýšené riziko vzniku nehodgkinských lymfomů u imunosuprimovaných pacientů s revmatoidní artritidou ve srovnání s celkovou populací se jeví jako alespoň částečně související s vlastním onemocněním.

Vzácné byly hlášeny případy akutní myeloidní leukémie a myelodysplazie (některé v souvislosti s chromozomálními aberacemi).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Potlačení funkce kostní dřeně; leukopenie

Časté: Trombocytopenie

Méně časté: Anémie

Vzácné: Agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, megaloblastická anémie, erytroidní hypoplazie

Azathioprin může souviset s obecně reverzibilním potlačením funkce kostní dřeně v závislosti na dávce, které se nejčastěji projevuje jako leukopenie, ale někdy také jako anémie a trombocytopenie, a vzácně jako agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anémie. Ty se vyskytují zvláště u pacientů s

predispozici k myelotoxicitě, například u pacientů s deficitem TPMT a renální nebo hepatickou nedostatečností a u pacientů, kteří nesnížili dávku azathioprinu při současné terapii alopurinolem (viz body 4.2 a 4.5).

V souvislosti s terapií azathioprinem docházelo k reverzibilnímu zvýšení středního objemu erytrocytů a obsahu hemoglobinu v erytrocytech v závislosti na dávce. Rovněž byly pozorovány megaloblastické změny kostní dřeně, avšak těžké megaloblastické anémie a erytroidní hypoplazie jsou vzácné.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivní reakce

Velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Po podávání azathioprinu bylo ojediněle popsáno několik různých klinických syndromů, které se jeví jako idiosynkratické projevy přecitlivělosti. Ke klinickým projevům patří celková malátnost, závratě, nauzea, zvracení, průjem, horečka, ztuhlost, exantém, vyrážka, erythema nodosum, vaskulitida, bolesti svalů, bolesti kloubů, hypotenze, poruchy srdeční činnosti, dysfunkce ledvin, dysfunkce jater a cholestáza (viz Poruchy jater a žlučových cest).

Opakované podávání v mnoha případech potvrdilo souvislost s azathioprinem. Okamžité vysazení azathioprinu a zavedení podpory oběhu tam, kde je to vhodné, vedlo ve většině případů k uzdravení. K velmi vzácným případům úmrtí přispěla jiná výrazná základní patologie.

Po reakci přecitlivělosti na azathioprin je třeba pečlivě individuálně zvážit nutnost dalšího podávání azathioprinu.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: Pelagra

Poruchy nervového systému

Není známo: Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES), tremor

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: Reverzibilní pneumonitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea a nechutenství s občasným zvracením

Méně časté: Pankreatitida

Vzácné: Kolitida, divertikulitida a perforace střev byly hlášeny u populace s transplantáty a silný průjem u populace se zánětlivým onemocněním střev.

Není známo: Sialoadenitida

Menší část pacientů po prvním podání azathioprinu pociťuje nauzeu, což může být omezeno podáváním tablet po jídle.

U příjemců transplantátů s imunosupresivní terapií byly popsány závažné komplikace zahrnující kolitidu, divertikulitidu a perforaci střev. Etiologie však není jednoznačně stanovena a určitou roli mohou hrát vysoké dávky kortikosteroidů. U pacientů se zánětlivým onemocněním střev léčených azathioprinem byl hlášen výskyt silného průjmu, který se znovu dostavil po opětovném nasazení léčby.

Pankreatitida byla hlášena u malého procenta pacientů léčených azathioprinem, zvláště u pacientů po transplantaci ledviny a pacientů s diagnózou zánětlivého onemocnění střev. Uvedení pankreatitidy do souvislosti s podáváním jednoho konkrétního léku je obtížné, ačkoliv po opakovaném nasazení léčby byla souvislost s azathioprinem ojediněle potvrzena.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Cholestáza a zhoršení testů jaterních funkcí

Vzácné: Život ohrožující poškození jater

Není známo: Necirhotická portální hypertenze, portosinusoidální cévní onemocnění

V souvislosti s terapií azathioprinem byly ojediněle hlášeny případy cholestázy a zhoršení jaterní funkce, které jsou po vysazení léčby obvykle reverzibilní. Mohou být spojeny se symptomy reakce přecitlivělosti (viz Poruchy imunitního systému/hypersenzitivní reakce).

Bylo popsáno vzácné, ale život ohrožující poškození jater spojené s dlouhodobým podáváním azathioprinu. Histologické nálezy zahrnují dilataci jaterních sinusů, peliosis hepatis, venookluzivní nemoc a nodulární regenerativní hyperplazii. Existuje-li klinické podezření na venookluzivní nemoc, azathioprin je nutné trvale vysadit. V některých případech vedlo vysazení azathioprinu buď k dočasnému nebo trvalému zlepšení histologie jater a příznaků.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: Alopecie

V řadě případů byla u pacientů užívajících azathioprin a jiné imunosupresivní látky popsána ztráta vlasů. Tento symptom v mnoha případech spontánně vymizel i přes pokračující terapii. Souvislost alopecie s léčbou azathioprinem je nejistá.

Není známo: Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Hlavními příznaky předávkování azathioprinem jsou nevysvětlené infekce, tvorba vředů v hrdle, vznik podlitin a krvácení, které jsou důsledkem potlačení funkce kostní dřeně, a tyto příznaky mohou dosahovat maxima po 9 až 14 dnech. Tyto příznaky se s větší pravděpodobností projevují po chronickém předávkování, nikoli po jednorázovém akutním předávkování. Byl hlášen případ pacienta, který požil jednorázovou vysokou dávku 7,5 g azathioprinu. Okamžitými toxickými účinky tohoto předávkování byla nauzea, zvracení a průjem následované mírnou leukopenií a mírně abnormálními funkcemi jater. Zotavení probíhalo bez zvláštních událostí.

Léčba

U azathioprinu neexistuje žádné specifické antidotum. Byl použit výplach žaludku. Aby byla možná rychlá léčba případných nežádoucích účinků, je nutné následné sledování včetně hematologického. Význam dialýzy u pacientů, kteří užili příliš velkou dávku azathioprinu, není znám, ačkoliv azathioprin je možné dialýzou částečně odstranit.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunosupresiva
ATC kód: L04AX01

Azathioprin je imidazolovým derivátem 6-merkaptopurinu (6-MP). *In vivo* se rychle rozpadá na 6-MP a 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol.

6-MP snadno prostupuje buněčnými membránami a nitrobuněčně se přeměňuje na několik purinových thioanalogů, které obsahují hlavní aktivní nukleotid, kyselinu thioinosinovou. Rychlost přeměny se u různých osob liší. Nukleotidy neprostupují buněčnými membránami, a proto v tělesných tekutinách necirkulují. Bez ohledu na to, zda je podáván přímo nebo je derivován *in vivo* z azathioprinu, je 6-MP vylučován zejména jako neaktivní oxidovaný metabolit, kyselina thiomočová. Tuto oxidaci způsobuje xantinoxidáza, enzym inhibovaný alopurinolem. Působení methylnitroimidazolové části nebylo jasně definováno. Nicméně se ukazuje, že v porovnání s působením 6-MP tato část v různých systémech modifikuje působení azathioprinu. Stanovení plazmatických koncentrací azathioprinu nebo 6-MP nemá prognostický význam, co se týče účinnosti nebo toxicity těchto sloučenin.

Azathioprin ovlivňuje imunologické reakce a růst nádorů. Jeho hlavní role spočívá v tom, že působí jako látka potlačující imunitní reakce. Přesný mechanismus jeho působení, kterým se dosahuje tohoto účinku, není znám. Nicméně byly navrženy tyto mechanismy jeho působení:

- a) Působení uvolněného 6-MP jako purinového antimetabolitu.
- b) Možná blokáda skupin -SH alkylací.
- c) Inhibice mnoha cest biosyntézy nukleové kyseliny, což zabraňuje množení a činnosti imunokompetentních buněk (B- a T-lymfocytů).
- d) Poškození deoxyribonukleové kyseliny (DNA) prostřednictvím včleňování purinových thioanalogů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Azathioprin se po perorálním podání dobře vstřebává. Vrcholu koncentrace v plazmě je dosaženo za 1 – 2 hodiny po užití dávky.

Distribuce

Dochází k rychlé distribuci azathioprinu po těle. Poločas rozpadu v plazmě je 3 – 5 hodin. Pouze 30 % léčivého přípravku se váže na plazmatické proteiny. 12,5 % se dostává do mozkomíšního moku.

Biotransformace

Azathioprin se extenzivně metabolizuje na 6-thioinosinovou kyselinu a methylmerkaptopurinový ribonukleotid, které jsou částečně zodpovědné za účinek léčivého přípravku.

Účinek *in vivo* se komplikuje působením methylnitroimidazolu, který se také vyskytuje.

Eliminace

Až 50 % dávky se během 24 hodin po podání vyloučí močí, z toho přibližně 10 % v nezměněné podobě. Pouze 12,6 % dávky se vyloučí během 48 hodin stolicí. Neexistují důkazy o enterohepatální cirkulaci.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s omezenou funkcí ledvin může být nutná snížená dávka, pravděpodobně v důsledku snížené eliminace aktivních metabolitů azathioprinu.

Také u pacientů s poruchou funkce jater je metabolismus azathioprinu změněn. Přeměna na aktivní formu je omezená, a obzvláště odbourávání na vylučitelné metabolity je sniženo (viz body 4.2 a 4.4).

Merkaptopurin, aktivní metabolit azathioprinu, byl zjištěn v mlezivu a v mateřském mléce žen, které užívaly azathioprin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Teratogenní působení nebo embryonální úmrtnost byly pozorovány u několika druhů zvířat s různým stupněm citlivosti. U králíků dávka 5 – 15 mg/kg živé hmotnosti denně v 6.–14. dni březosti měla za následek abnormality skeletu; u myši a potkanů byly dávky 1 – 2 mg/kg živé hmotnosti denně v 3.–12. dni březosti pro embrya smrtelné.

Azathioprin byl mutagenní v několika testech genotoxicity prováděných *in vitro* a *in vivo*.

V dlouhodobých studiích karcinogenity azathioprinu u myši a potkanů byl u dávek, které byly v porovnání s lidskými léčebnými dávkami dvojnásobné, pozorován zvýšený výskyt lymfosarkomů (myši) a epiteliálních nádorů a karcinomů (potkani).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

monohydrát laktosy
mikrokrystalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (Ph.Eur.)
předbobtnalý kukuřičný škrob
polysorbát 80
povidon K30
magnesium-stearát (Ph.Eur.) [rostlinného původu]

Potahová vrstva:

potahová soustava Opadry YS-1R-7006 bezbarvá:

hypromelosa
makrogol 400
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny v blistru (průhledný bezbarvý PVC-PVdC a ochranná aluminiová fólie se zataveným lakem VMCH) vloženém v papírové krabičce.

Velikosti balení: 28, 30, 50, 56, 90 a 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při zacházení s potahovanými tabletami azathioprinu, které mají neporušenou potahovou vrstvu, se nevyskytují žádná rizika, a v tomto případě nejsou nutná žádná zvláštní bezpečnostní opatření. S potahovanými tabletami Imasup 50 mg je však v případě jejich rozdrčení nutné zacházet přesně podle pokynů pro zacházení s cytotoxickými látkami.

Přebytečné léčivé přípravky stejně jako kontaminovaný odpad musí být přechodně uchovávány ve zřetelně označených kontejnerech a poté bezpečně zlikvidovány. Doporučuje se spálení za vysokých teplot.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/501/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 10. 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 31. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 12. 2025