

## 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.

### 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 půlící rýhou a označením GX nad a CH1 pod půlící 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 u dospělých a dětí*

*Dávkování u transplantací*

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.

#### *Dávkování u dospělých a dětí v ostatních indikacích*

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.

U pacientů s renální a/nebo hepatální insuficiencí je nutné užít dávkování při dolní hranici rozmezí dávkování (viz podrobněji bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

#### *Použití u pacientů ve vyšším a pokročilém věku (viz renální a/nebo hepatální insuficience)*

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 u pacientů ve vyšším a pokročilém věku používat dávkování na spodní hranici normálního rozmezí.

Zvláštní péči je třeba věnovat sledování hematologické odezvy a snižování udržovacího dávkování na nejnižší možnou úroveň dostačující k udržení dosažené odezvy.

### **4.3 Kontraindikace**

Imuran je kontraindikován u pacientů, o nichž je známo, že jsou přecitlivělí na azathioprin nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku. 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 zvláštní opatření pro použití**

#### *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.

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.

Pacienty léčené přípravkem Imuran je nutné instruovat, že musejí okamžitě ohlásit jakékoli známky infekce, tvorbu modřin, krvácení nebo jiné projevy útlumu funkce kostní dřeně.

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). Doporučuje se pečlivá monitorace krevního obrazu.

#### *Renální a/nebo hepatální insuficience*

Byla vyslovena hypotéza, že v přítomnosti renální insuficience by mohla být toxicita přípravku Imuran vyšší. Kontrolované studie tuto hypotézu nepotvrdily, přesto se u pacientů s renální insuficiencí doporučuje používat dávkování na spodní hranici normálního rozmezí, velmi pečlivě sledovat hematologickou odezvu, a vyskytnou-li se projevy hematotoxicity, snížit dávkování ještě více.

Pacientům s hepatální dysfunkcí léčeným přípravkem Imuran je nutné věnovat zvláštní péči a pravidelně u nich kontrolovat diferenciální krevní obraz a provádět laboratorní vyšetření ukazatelů funkce jater. Protože u těchto pacientů může být narušena biotransformace azathioprinu, má se u nich dávkování snížit na spodní hranici normálního rozmezí, a vyskytnou-li se projevy hepatotoxicity nebo myelotoxicity, má se dávkování snížit ještě více.

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.

Pacientům léčeným přípravkem Imuran by neměly být podávány živé vakcíny (viz bod 4.5).

#### *Mutagenita*

U mužů i u 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 dlouhodobého ultrafialového záření.

#### *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 zvážena 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.

### **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**

### *Alopurinol / oxipurinol / thiopurinol*

Xantinoxidáza je inhibována alopurinolem, oxipurinolem a thiopurinolem, což vede ke snížení konverze biologicky aktivní kyseliny 6-thioinosinové na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Pokud je alopurinol, oxipurinol nebo thiopurinol podáván současně s 6-merkaptopurinem (6-MP) či azathioprinem, je nutno dávky 6-MP a azathioprinu redukovat na jednu čtvrtinu původních dávek.

### *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.

### *Warfarin*

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

### *Cytostatika / myelosupresiva*

Zvláštní pozornost vyžaduje aplikace Imuranu a jiných látek, které mohou mít myelosupresivní účinek (např. penicilamin). Totéž platí při kombinaci Imuranu a kotrimoxazolu, kdy mohou být pozorovány hematologické odchylky.

### *Další interakce*

Při současném podání Imuranu a kaptoprilu byly rovněž pozorovány změny krevního obrazu. Uvádějí se i interakce cimetidinu a indometacinu, které mohou mít myelosupresivní efekt. Ten se podáváním Imuranu může vystupňovat.

Bylo zjištěno, že *in vitro* může furosemid zhoršit metabolismus azathioprinu v jaterních buňkách. Tyto poznatky však nejsou klinicky ověřeny.

### *Aminosalicyláty*

*In vitro* bylo prokázáno, že kyselina 5-aminosalicylová (mesalazin) a její deriváty (např. olsalazin, sulfasalazin) inhibují enzym thiopurinmethyltransferázu (TPMT), a proto je při souběžné aplikaci přípravku Imuran s takovými léčivými přípravky nutná zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

### *Vakcinace*

Imunosupresivní účinek Imuranu může vést k atypické a potenciálně škodlivé odezvě na živé vakcíny. Kombinace těchto přípravků je kontraindikována.

Naproti tomu účinek lyofilizovaných vakcín je nižší, jako např. účinek vakcíny hepatitidy B, což bylo pozorováno ve studiích zahrnujících více pacientů léčených kombinací s azathioprinem a kortikosteroidy.

Výsledky malé klinické studie naznačují, že standardní terapeutické dávky přípravku Imuran nemají škodlivý vliv na odezvu (hodnocenou podle průměrné koncentrace specifických antikapsulárních protilátek) na polyvalentní vakcínu proti pneumokokům.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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.

Po podání azathioprinu matce byl ve fetální krvi a v plodové vodě zjištěn v nízkých koncentracích azathioprin a/nebo jeho metabolity.

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.

U matek užívajících azathioprin byla v kolostru a v mateřském mléce prokázána přítomnost merkaptopurinu.

### **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).

### **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 projevuje 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\*

Méně časté:

## Pankreatitida

Vzácné:

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

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

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 zhoršení 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 alopecii 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 azatioprinu, po kterém došlo k rychlému nástupu toxických příznaků jako nevolnost, zvracení a průjemy. V laboratorních nálezech se vyskytla mírná leukopenie a známky poruchy jaterních funkcí.

Specifické antidotum není k dispozici. Proto je terapie symptomatická, včetně výplachu žaludku, pravidelného sledování krevního obrazu a jaterních testů. Efekt dialýzy není jednoznačně prokázán. Azatioprin je sice dialyzovatelný, ale rychle se metabolizuje a jeho metabolity vstupují do buněk.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina - Imunosupresivum

Klasifikace ATC - L04AX01

*Mechanismus účinku*

Azatioprin je imidazolovým derivátem 6-merkaptopurinu (6-MP). In vivo se rychle štěpí na MP a methylnitroimidazolovou část.

Merkaptopurin rychle proniká buněčnými membránami a intracelulárně je konvertován na řadu purinových thioanalogů, z nichž hlavním účinným nukleotidem je kyselina thioinosinová. Rychlost konverze je interindividuálně odlišná. Nukleotidy nepronikají buněčnými membránami, takže necirkulují v tělesných tekutinách. Merkaptopurin bez ohledu na to, zda byl podán přímo nebo vznikl z azathioprinu *in vivo*, je vylučován hlavně ve formě inaktivního oxidovaného metabolitu, kyseliny thiomocové. Oxidační biotransformaci, jejímž konečným produktem je kyselina thiomocová, zprostředkovává xanthinoxidáza, enzym inhibovatelný allopurinolem.

Účinnost methylnitroimidazolového fragmentu molekuly azathioprinu dosud není jasně definována. Zdá se však, že v některých systémech modifikuje účinnost azathioprinu ve srovnání s účinností merkaptopurinu.

Stanovení plazmatických koncentrací azathioprinu ani merkaptopurinu nemá prognostickou hodnotu ve smyslu korelace s účinností nebo toxicitou těchto sloučenin.

*Mechanismus účinku*

Mechanismus působení azathioprinu dosud není přesně objasněn. Uvažuje se o těchto

možnostech:

1. uvolnění 6-merkaptopurinu, který působí jako purinový antimetabolit;
2. možná blokáda sulfhydrylových skupin alkylací;
3. inhibice více metabolických cest biosyntézy nukleových kyselin a v jejím důsledku bránění proliferaci buněk spoluurčujících a amplifikujících imunitní odpověď;
4. poškození deoxyribonukleové kyseliny (DNA) inkorporací purinových thioanalogů.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Resorpce

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

### Distribuce

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.

### 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.

### Vylučování

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 thioinočové). 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 uchovávání**

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

- 1) Al/průhledný bezbarvý PVC blistr, krabička
- 2) Al/bílý neprůhledný PVC blistr, krabička

Velikost balení – 100 tablet.

#### **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aspen Europe GmbH, Bad Oldesloe, Německo

#### **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

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

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

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

27.7.1970/20.9.2006

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21.7.2010