

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imasup 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg azatioprínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 34,36 mg – 35,25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Oranžovohnedé, filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s vyrazeným "AZ25" na jednej strane a hladké na druhej strane.

Limit hrúbky (2,3 - 2,7 mm)

Priemer: 6,0 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Azatioprín je indikovaný v imunosupresívnych režimoch ako doplnok k imunosupresívam, ktoré tvoria pilier liečby (základná imunosupresia).

Azatioprín je indikovaný v kombinácii s inými imunosupresívami pre profylaxiu odmietnutia transplantátu u pacientov, ktorí prijali alogénne transplantáty obličiek, pečene, srdca, pľúc alebo pankreasu.

Azatioprín sa používa ako imunosupresívny antimetabolit a to buď samostatne, alebo častejšie v kombinácii s inými liekmi (zvyčajne kortikosteroidmi), a s postupmi, ktoré majú vplyv na imunitnú odpoveď. Terapeutický účinok môže byť viditeľný iba po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch a môže zahŕňať steroidy šetriaci efekt, čím sa znižuje toxicita spojená s vysokou dávkou a dlhodobým užívaním kortikosteroidov.

Azatioprín je indikovaný buď samostatne, alebo v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo inými liekmi a postupmi v závažných prípadoch nasledujúcich ochorení u pacientov, ktorí neznášajú steroidy alebo ktorí sú závislí na steroidoch a pri ktorých je terapeutická odpoveď neadekvátne napriek liečbe s vysokými dávkami steroidov:

- závažná aktívna reumatoidná artritída, ktorú nemožno udržať pod kontrolou menej toxickými liekmi (chorobu modifikujúce antireumatické lieky, DMARD)
- závažné alebo stredne závažné zápalové ochorenia črevného traktu (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída)
- systémový lupus erythematosus
- dermatomyozitída a polymyozitída
- autoimunitná chronická aktívna hepatitída
- polyarteritis nodosa
- autoimunitná hemolytická anémia
- chronická refraktérna idiopatická trombocytopenická purpura

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Transplantácia

V závislosti od zvolenej imunosupresívnej schémy môže byť v prvý deň liečby dávkovanie až do 5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Udržiavacia dávka sa môže pohybovať od 1-4 mg/kg telesnej hmotnosti za deň a musí byť upravené v závislosti od klinických požiadaviek a hematologickej tolerancie.

Dôkazy naznačujú, že liečba azatioprínom má byť, vzhľadom na riziko rejekcie štep, dlhodobo zachovaná aj v prípade, ak sú nutné len nízke dávky.

Iné podmienky

Všeobecne platí, že počiatočná dávka je 1-3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a má byť upravená v súlade s klinickou odpoveďou (ktorá môže byť viditeľná len po týždňoch alebo mesiacoch) a hematologickej tolerancie.

Keď je terapeutická odpoveď zrejmalá, je potrebné zvážiť zníženie udržiavacej dávky na najnižšiu úroveň zlučiteľnú s udržiavaním odpovede. Ak nedôjde k zlepšeniu pacientovho stavu do troch až šiestich mesiacov, má sa zvážiť vysadenie lieku.

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 liečeného a individuálnej odpovede pacienta, vrátane hematologickej tolerancie.

Pri liečbe chronickej aktívnej hepatitídy sa dávka zvyčajne pohybuje medzi 1,0 a 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene má byť dávka na spodnej hranici normálneho rozsahu. Azatioprin je kontraindikovaný pri závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3)

Použitie u detí a dospelých

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčanie použitia azatioprínu pri liečbe juvenilnej chronickej artritídy, systémového lupus erythematosus, dermatomyozitídy a polyarteritis nodosa.

Ostatné údaje o odporúčanom dávkovaní platia pre deti a dospelých rovnako ako pre dospelých.

Použitie u starších pacientov

Neexistujú žiadne konkrétne informácie o tom, ako starší pacienti tolerujú azatioprin. Odporúča sa, aby sa použilo dávkovanie v spodnej hranici normálneho rozsahu (pre kontroly krvného obrazu pozri časť 4.4).

Môže trvať týždne alebo mesiace, kým sa prejaví terapeutický účinok.

Liek sa môže podávať dlhodobo, až pokiaľ pacient prestane liek tolerovať.

Vysadenie azatioprínu má byť vždy postupným procesom uskutočneným za starostlivého sledovania pacienta. Je potrebné vyhnúť sa rozlomeniu alebo rozdrveniu tabliet.

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej 6-merkaptopurínom, čo je metabolit azatioprínu (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 zvážiť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Spôsob podávania

Na perorálne podanie.

Tableta (tablety) sa má užiť aspoň s jedným pohárom tekutiny (200 ml).

Tableta (tablety) sa má užiť počas jedla, aby sa znížilo riziko nevoľnosti.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na 6-merkaptopurín (metabolit azatioprínu).
- Závažné infekcie.
- Závažné poškodenie funkcie pečene alebo kostnej drene.
- Pankreatitída.
- Akákoľvek živá vakcína, predovšetkým BCG vakcína, vakcíny proti kiahňam a žltej zimnici.
- Tehotenstvo, pokiaľ prínosy neprevažujú nad rizikami (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Pri užívaní azatioprínu existuje potenciálne nebezpečenstvo, preto nemá byť predpísaný, pokiaľ pacient po dobu trvania liečby nemôže byť primerane monitorovaný na toxické účinky.

Počas prvých ôsmich týždňov liečby sa musí vykonávať aspoň raz týždenne kompletný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek. Častejšie monitorovanie sa vyžaduje:

- ak sú použité vysoké dávky.
- u starších pacientov.
- ak je porušená funkcia obličiek.
- pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2).
- pri miernej až stredne závažnej poruche funkcie kostnej drene (pozri tiež časť 4.2).
- u pacientov s hypersplenizmom.

Frekvencia vyšetrení krvného obrazu môže byť po 8 týždňoch znížená. Odporúča sa, aby sa kompletný krvný obraz vyšetroval každý mesiac alebo aspoň v intervaloch nie dlhších ako 3 mesiace.

Pacienti musia byť poučení, aby okamžite informovali svojho lekára o vredoch v hrdle, horúčke, infekciách, podliatinách, krvácaní alebo iných prejavoch myelosupresie.

- Azatioprin je hepatotoxický a počas liečby treba pravidelne monitorovať testy funkcie pečene. Častejšie monitorovanie sa môže odporučiť u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo u pacientov, ktorí dostávajú inú, potenciálne hepatotoxickú liečbu. Boli hlásené prípady necirhotickej portálnej hypertenzie/portosinusoidálneho cievneho ochorenia. Medzi včasné klinické prejavy patria abnormality pečenej enzýmov, mierna žltacka, trombocytopenia a splenomegália (pozri časť 4.8).

Pacient má byť informovaný o príznakoch poškodenia pečene a poučený o tom, aby okamžite kontaktoval svojho lekára, ak sa tieto príznaky objavajú.

- Najmä u pacientov s hepatickou dysfunkciou sa má pravidelne kontrolovať funkcia pečene.
- Existujú jedinci s vrodeným deficitom enzýmu tiopurín metyltransferázy (TPMT), ktorí môžu byť po začatí liečby s azatioprínom neobvykle citliví na myelosupresívny účinok azatioprínu a náchylní k rýchlemu útlmu kostnej drene. Tento problém by sa mohol zhoršiť pri súčasnom podávaní s liekmi, ktoré inhibujú TPMT, ako sú olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín. Tiež bolo zaznamenané, že znížená aktivita TPMT zvyšuje riziko sekundárnych leukémií a myelodysplázie u pacientov liečených 6-merkaptopurínom (účinný metabolit azatioprínu) v kombinácii s inými cytostatikami (pozri časť 4.8).
- Obmedzené údaje ukazujú, že azatioprín nie je účinný u pacientov s dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl transferázy (Leschov-Nyhanov syndróm). Z tohto dôvodu sa azatioprín nemá u týchto pacientov používať.
- Ak sa spolu s azatioprínom podávajú antikoagulanty kumarínového typu, má sa pozorne monitorovať koagulácia (pozri časť 4.5).
- Vysadenie azatioprínu môže mať za následok závažné zhoršenie stavu, napr. pri systémovom lupus erythematosus s nefritídou, dermatomyozitídou a polymyozitídou; Crohnovej chorobe, ulceróznej kolitíde; polyarteritis nodosa; chronickej refraktérnej idiopatickej trombocytopenickej purpury; autoimunitnej hemolytickej anémii; závažnej aktívnej reumatoidnej artritíde alebo autoimunitnej hepatitíde.
- Vysadenie azatioprínu má byť vždy postupným procesom uskutočneným za starostlivého sledovania pacienta.
- Ak sa súčasne s azatioprínom aplikujú inaktivované alebo toxoidové vakcíny, imunitná odpoveď má byť vždy kontrolovaná pomocou stanovenia titru.
- U pacientov sa počas liečby azatioprínom vyskytol zvýšený počet kožných nádorov. Objavili sa hlavne na oblastiach kože vystavených slnku. Pacienti majú byť upozornení na to, aby sa vyvarovali prílišnému vystavovaniu sa slnku alebo UV žiareniu a koža má byť vyšetrovaná v pravidelných intervaloch (pozri tiež časť 4.8).
- Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať pacientom s neliečenými akútnymi infekciami (pozri tiež časť 4.3).
- Pacientom so súbežnou cytotoxickou liečbou sa azatioprín môže podať len pod dohľadom.

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurínom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity spôsobenej 6-merkaptopurínom, ako je skorá leukopénia a alopécia. 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.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených azatioprínom spolu s inými imunosupresívami bol hlásený výskyt PML (oportúnna infekcia spôsobená vírusom JC). Pri prvých príznakoch alebo symptómoch nasvedčujúcich PML sa má imunosupresívna liečba prerušiť a má sa vykonať vhodné vyšetrenie na stanovenie diagnózy (pozri časť 4.8).

Mutagenita

U pacientov mužského aj ženského pohlavia liečených azatioprínom boli preukázané chromozomálne abnormality. Je ťažké posúdiť úlohu azatioprínu vo vývoji týchto abnormalít.

Karcinogenita (pozri tiež časť 4.8)

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 s trvaním imunosupresie. Bolo hlásené, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnej poruchy.

Liečebný režim obsahujúci viac 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-Barrovým vírusom (EBV).

Poznámka pre manipuláciu s liekom:

Azatioprín je mutagénny a potenciálne karcinogénny. Pri manipulácii s týmto liekom sa musia prijať vhodné opatrenia. Predovšetkým to treba vziať do úvahy pri tehotných zdravotných sestrách (pozri časť 6.6).

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS).

Syndróm aktivácie makrofágov 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 to známe spúšťače MAS.

Neuromuskulárne blokátory

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

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového nedostatku laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy.
- 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. Bolo klinicky preukázané, že azatioprín antagonizuje účinok nedepolarizujúcich svalových relaxancií. Experimentálne údaje potvrdzujú, že azatioprín obráti neuromuskulárnu blokádu produkovanú nedepolarizujúcimi látkami ukazujú, že azatioprín zosilňuje neuromuskulárnu blokádu produkovanú depolarizujúcimi látkami (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť poučení, aby pred operáciou informovali svojho anestéziológa o liečbe azatioprínom.
- Ak je azatioprín v kombinácii s ďalšími imunosupresívami, ako je napríklad cyklosporín alebo

- takrolimus, musí sa vziať do úvahy zvýšené riziko nadmernej imunosupresie.
- Boli pozorované interakcie medzi azatioprínom a infliximabom pri liečbe Crohnovej choroby. U pacientov užívajúcich azatioprín došlo k prechodnému zvýšeniu hladín 6-TGN (6-tioguanín nukleotidu, aktívneho metabolitu azatioprínu) a zníženiu priemerného počtu leukocytov v prvých týždňoch po infúzii infliximabu, ktoré sa vrátili na predchádzajúcu úroveň po 3 mesiacoch.
 - Existuje riziko zvýšeného myelosupresívneho účinku azatioprínu v dôsledku inhibície jeho hepatického metabolismu v prípade, že je azatioprín podávaný súčasne s derivátmi kyseliny aminosalicylovej, ako je olsalazín, mesalazín a sulfasalazín (pozri časť 4.4).
 - Inhibícia antikoagulačného účinku warfarínu a fenprokumonu bola hlásená pri súčasnom podávaní spolu s azatioprínom a preto sa má koagulácia starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
 - Súčasná liečba azatioprínom a ACE inhibítormi, trimetoprimom/sulfametoxazolom, cimetidínom alebo indometacínom zvyšuje riziko myelosupresie (pozri časť 4.4).
 - Súčasná liečba azatioprínom a liekmi s myelosupresívnymi/cytotoxickými vlastnosťami môže zvýšiť myelotoxické účinky. To platí aj pre myelosupresívne liečby dokončené len krátko pred začiatkom liečby azatioprínom (pozri časť 4.4).
 - Bolo preukázané, že furosemid znižuje metabolizmus azatioprínu v ľudskom pečenevom tkanive *in vitro*. Klinický význam nie je známy.
 - Imunosupresívna aktivita azatioprínu môže viesť k atypickej a možnej škodlivej odpovedi na živé vakcíny a preto z teoretických dôvodov je podávanie živých vakcín pacientom liečeným azatioprínom kontraindikované (pozri časť 4.3). Znížená odpoveď na neživé vakcíny je pravdepodobná a takáto odpoveď na vakcínu proti hepatitíde B u pacientov liečených kombináciou azatioprínu a kortikosteroidov bola pozorovaná. Malá klinická štúdia ukázala, že štandardné terapeutické dávky azatioprínu nemajú škodlivý vplyv na odpoveď na polyvalentnú pneumokokovú vakcínu, čo bolo stanovené na základe priemernej antikapsulárnej špecifickej koncentrácie protilátok (pozri časť 4.4).
 - Perorálna dávka 20 mg/m² zvyšovala AUC 6-merkaptopurínu o približne 31 %, zatiaľ čo intravenózne podanie 2 a 5 g/m² metotrexátu zvýšilo AUC 6-merkaptopurínu o 69 % a 93 %. Z tohto dôvodu v prípade súčasného podávania vysokých dávok metotrexátu má byť dávka azatioprínu upravená tak, aby sa udržiaval počet bielych krviniek na adekvátnej úrovni.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Azatioprín sa nesmie používať počas tehotenstva bez dôkladného posúdenia rizika a prínosu (pozri časť 4.3).

V štúdiách na zvieratách bol azatioprín teratogénny a embryotoxický (pozri časť 5.3).

Azatioprín a jeho metabolity boli po podaní matke v nízkych koncentráciách nájdené v krvi plodu a plodovej vode. Leukopénia a/alebo trombocytopénia boli opísané u určitého počtu novorodencov, ktorých matky počas tehotenstva dostali azatioprín. Počas tehotenstva sa odporúča zvláštna pozornosť pri hematologickom monitorovaní matky a zníženie dávky v prípade výskytu leukopénie.

V priebehu liečby a po dobu najmenej troch mesiacov po ukončení liečby azatioprínom musia byť prijaté u mužských aj ženských pacientov v reprodukčnom veku antikoncepcné opatrenia. To platí aj pre pacientov s poruchou fertility v dôsledku chronickej urémie, keďže sa ich stav po transplantácii zvyčajne vráti do normálu. Bolo zaznamenané, že azatioprín interferuje s účinnosťou vnútromaternicových antikoncepcných prostriedkov. Preto sa odporúča používať iné alebo ďalšie antikoncepcné opatrenia.

Po expozícii azatioprínu v kombinácii s prednizónom v maternici je pozorované dočasné zníženie imunitnej funkcie. V prípadoch súčasnej liečby azatioprínom spolu s prednizolónom boli hlásené intrauterinná retardácia rastu a predčasný pôrod. Dlhodobé dôsledky týchto vlastností azatioprínu nie sú známe, ale viacero detí vystavených lieku v maternici v súčasnosti dosiahlo vek desiatich rokov bez akýchkoľvek hlásených problémov.

Dojčenie

6-merkaptopurín, aktívny metabolit azatioprínu, bol identifikovaný v kolostre a materskom mlieku žien liečených azatioprínom. Dojčenie a súčasné užívanie azatioprínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Zmiernenie chronickej renálnej insuficiencie po transplantácii obličky zahŕňajúce podávanie azatioprínu bolo sprevádzané zvýšením fertility u mužských aj ženských pacientov po transplantácii (pre antikoncepcné opatrenia pozri vyššie).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na možnosť nežiaducich účinkov ako sú závraty, a z dôvodu rôznych individuálne sa vyskytujúcich reakcií, môže byť liečbou azatioprínom nepriaznivo ovplyvnená schopnosť aktívne sa podieľať na doprave alebo obsluhovať stroje. Treba to vziať do úvahy zvlášť v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

U približne 15 % pacientov možno očakávať výskyt nežiaducich účinkov. Typ, frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov môže závisieť od dávky azatioprínu a dĺžky trvania liečby, rovnako ako od základného ochorenia pacienta alebo súbežnej liečby.

Hlavným nežiaducim účinkom azatioprínu je na dávke závislá, všeobecne reverzibilná depresia funkcie kostnej drene, vyjadrená ako leukopénia, trombocytopénia a anémia. Leukopénia sa môže vyskytnúť u viac ako 50 % všetkých pacientov liečených zvyčajnými dávkami azatioprínu.

Frekvencia nežiaducich účinkov bola klasifikovaná nasledovne:

Veľmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $<1/10$)
Menej časté	($\geq 1/1000$ až $<1/100$)
Zriedkavé	($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$)
Veľmi zriedkavé	($<1/10\,000$)
Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).	

Infekčné a parazitárne ochorenia

Pacienti po transplantácii užívajúci azatioprín v kombinácii s inými imunosupresívami.

Veľmi časté: vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie

Ďalšie indikácie

Menej časté: vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie

Pacienti liečení azatioprínom samostatne alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, najmä kortikosteroidmi, preukázali zvýšenú citlivosť na vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie.

Veľmi zriedkavé: po použití azatioprínu v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené prípady PML spôsobené vírusom JC (pozri časť 4.4).

Benígne a malígne neoplazmy (vrátane cýst a polypov)

Zriedkavé: neoplazmy vrátane lymfoproliferatívnych ochorení, rakoviny kože (melanóm a non-melanóm), sarkómy (Kaposiho a non-Kaposiho) a rakoviny krčka maternice *in situ*, akútna myeloidná leukémia a myelodysplázia (pozri tiež časť 4.4)

Riziko rozvoja non-Hodgkinovho lymfómu a iných nádorových ochorení, najmä rakoviny kože (melanóm a non-melanóm), sarkómov (Kaposiho a non-Kaposiho) a rakoviny krčka maternice *in situ* sa zvyšuje u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresíva, a to najmä príjemcovia transplantátov dostávajúci agresívnu liečbu. Takáto liečba sa má udržiavať na najnižších účinných hladinách. Zdá sa, že zvýšené riziko vzniku non-Hodgkinovho lymfómu u imunosupresívnych pacientov s reumatoidnou artritídou v porovnaní s bežnou populáciou je spojené, aspoň čiastočne, so samotným ochorením.

Zriedkavo boli hlásené prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplázie (niektoré v spojení s chromozómovými abnormalitami).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: depresia funkcie kostnej drene; leukopénia

Časté: trombocytopénia
Menej časté: anémia
Zriedkavé: agranulocytóza, pancytopenia, aplastická anémia, megaloblastická anémia, erytroidná hypoplázia

Azatioprín môže byť spojený s na dávke závislou, všeobecne reverzibilnou depresiou funkcie kostnej drene, najčastejšie prejavenu ako leukopénia, ale niekedy tiež ako anémia a trombocytopénia a len zriedkavo ako agranulocytóza, pancytopenia a aplastická anémia. Tie sa vyskytujú najmä u pacientov s predispozíciou na myelotoxicitu, ako sú pacienti s deficitom TPMT a renálnou alebo hepatickou insuficienciou, a u pacientov, u ktorých neuspelo zníženie dávky azatioprínu pri súčasnej liečbe alopurinolom.

V súvislosti s liečbou azatioprínom sa vyskytlo reverzibilné, na dávke závislé zvýšenie stredného korpuskulárneho objemu a obsahu červených buniek hemoglobínu. Taktiež sa pozorovali zmeny megaloblastickej kostnej drene, ale závažná megaloblastická anémia a erytroidná hypoplázia je zriedkavá.

Poruchy imunitného systému

Menej časté: hypersenzitívne reakcie
Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza

Niekoľko rôznych klinických syndrómov, ktoré sa prejavujú ako idiosynkratické prejavy hypersenzitivity, bolo občas popísaných po podaní azatioprínu. Klinické príznaky zahŕňajú celkovú nevoľnosť, závraty, nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku, stuhnutosť, exantém, vyrážku, nodózný erytém, vaskulitídu, myalgiu, artralgiu, hypotenziu, renálna dysfunkciu, hepatálnu dysfunkciu a cholestáza (pozri časť Poruchy pečene a žlčových ciest). V mnohých prípadoch opakované imunologické testy potvrdili spojenie s azatioprínom. 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. Po hypersenzitívnej reakcii na azatioprín sa má s opatrnosťou a individuálne zvážiť potreba pokračovania podávania azatioprínu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: reverzibilná pneumonitída.

Gastrointestinálne poruchy

Veľmi časté: nauzea a anorexia s občasným vracaním
Menej časté: pankreatitída
Zriedkavé: kolitída, divertikulitída a perforácia čreva boli hlásené v populácii po transplantácii, závažná hnačka v populácii sa zápalovým ochorením čriev.

Menšia časť pacientov mala po prvej dávke azatioprínu nauzeu. Zdá sa, že tento nežiaduci účinok je zmiernený podaním tabliet po jedle.

Závažné komplikácie, vrátane kolitídy, divertikulitídy a perforácie čreva boli popísané u príjemcov transplantátov užívajúcich imunosupresívnu liečbu. Avšak etiológia nie je jednoznačne známa, vplyv môžu mať vysoké dávky kortikosteroidov. U pacientov liečených azatioprínom kvôli zápalovému ochoreniu čreva bola hlásená závažná opakujúca sa hnačka.

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

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: cholestáza a zhoršenie pečeňových testov
Zriedkavé: život ohrozujúce poškodenie pečene
Neznáme: necirhotická portálna hypertenzia, portosinusoidálne cievne ochorenie

Cholestáza a zhoršenie pečeňových testov sa občas vyskytujú v súvislosti liečbou azatioprínom a po vysadení liečby sú obyčajne reverzibilné. Toto môže súvisieť s príznakmi reakcie z precitlivenosti (pozri

časť Poruchy imunitného systému/hypersenzitívne reakcie).

Bolo popísané zriedkavé, ale život ohrozujúce poškodenie pečene spojené s dlhodobým podávaním azatioprínu. Histologické nálezy zahŕňajú dilatáciu sinusoidov, peliosis hepatis, venookluzívne ochorenie a nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu. V niektorých prípadoch, výsledkom vysadenia azatioprínu bolo buď dočasné alebo trvalé zlepšenie histologických parametrov, ako aj príznakov súvisiacich s ochorením pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: alopecia.

Vypadávanie vlasov bolo popísané v mnohých prípadoch u pacientov užívajúcich azatioprín a iné imunosupresívne látky. V mnohých prípadoch tento stav odznel spontánne aj napriek pokračujúcej liečbe. Vzťah medzi alopciou a liečbou azatioprínom je nejasný.

Neznáme: akútna febrilná neutrofilová dermatóza (Sweetov syndróm)

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 a prejavy

Nevysvetliteľné infekcie, ulcerácie v hrdle, podliatiny a krvácanie sú hlavnými prejavmi predávkovania azatioprínom a vyplývajú z útlmu kostnej drene, ktorý môže byť maximálny po 9 až 14 dňoch. Tieto prejavy sú pravdepodobnejšie po chronickom predávkovaní než po jednorazovom akútnom predávkovaní. Bol zaznamenaný prípad predávkovania jednorazovým užitím nadmernej dávky 7,5 g azatioprínu. Bezprostrednými toxickými účinkami tohto predávkovania boli nevoľnosť, vracanie a hnačka, nasledované miernou leukopéniou a miernymi abnormalitami funkcie pečene. Zotavenie bolo bez komplikácií.

Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. Použil sa výplach žalúdka. Je nevyhnutné následné monitorovanie, vrátane hematologického monitorovania, pre neodkladnú liečbu akýchkoľvek nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu prejaviť. Účinnosť dialýzy u pacientov, ktorí užili nadmerné dávky azatioprínu, nie je známa, aj keď je azatioprín čiastočne dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX01.

Azatioprín je imidazolový derivát 6-merkaptopurínu (6-MP). Rýchlo sa *in vivo* rozkladá na 6-MP a 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol.

6-MP ľahko prechádza cez bunkové membrány a je intracelulárne prevedený na množstvo purínových tioanalógov, ktoré zahŕňajú hlavný aktívny nukleotid, kyselinu tioinozínovú. Stupeň konverzie sa u každého pacienta líši. Nukleotidy neprechádzajú bunkovými membránami a preto necirkulujú v telesných tekutinách. Bez ohľadu na to či 6-MP je podaný priamo alebo pochádza *in vivo* z azatioprínu, vylučuje sa prevažne ako neaktívny oxidovaný metabolit kyseliny tiomočovej. Táto oxidácia je spôsobená xantínoxidázou, enzýmom, ktorý je inhibovaný alopurinolom. Aktivita podielu metylnitroimidazolu nie je jasne definovaná. Avšak v niektorých systémoch modifikuje aktivitu azatioprínu v porovnaní s 6-MP. Stanovenie plazmatických koncentrácií azatioprínu alebo 6-MP nemá žiadne prognostické hodnoty

týkajúce sa účinnosti alebo toxicity týchto zlúčenín.

Azatioprín má vplyv na imunologickú reakciu aj rast nádoru. Jeho hlavnou úlohou bolo potlačenie imunitnej reakcie. Presný mechanizmus, ktorým sa tento účinok dosiahol, nie je známy. Boli však navrhnuté nasledujúce mechanizmy účinku:

- a) Pôsobenie uvoľneného 6-MP ako purínového antimetabolitu.
- b) Možná blokáda SH skupín alkyláciou.
- c) Inhibícia viacerých dráh v biosyntéze nukleovej kyseliny, čím sa predchádza proliferácii a aktivite imunokompetentných buniek (B- a T-lymfocytov).
- d) Porušenie deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) prostredníctvom inkorporácie purínových tioanalogov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Azatioprín je po perorálnom podaní dobre absorbovaný. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne 1-2 hodiny po užití dávky.

Distribúcia

Azatioprín sa rýchlo distribuuje do celého tela. Plazmatický polčas je 3-5 hodín. Iba 30 % lieku sa viaže na plazmatické bielkoviny. 12,5 % vstupuje do mozgovomiechového moku.

Biotransformácia

Azatioprín sa extenzívne metabolizuje na kyselinu 6- tioinosinickú a metyl merkaptopurínribonukleotid, ktoré sú z časti zodpovedné za účinok lieku.

Účinok *in vivo* je sťažený pôsobením metyl-nitroimidazolu, ktorý je taktiež zistený.

Eliminácia

Až 50 % dávky sa vylúči močom v priebehu prvých 24 hodín po podaní. Približne 10 % sa vylúči v nezmenenej forme. Iba 12,6 % dávky sa vylúči v priebehu 48 hodín stolicou. Neexistuje žiadny dôkaz o enterohepatálnej cirkulácii.

Osobitné skupiny pacientov

Zredukované dávkovanie môže byť potrebné u pacientov so zníženou funkciou obličiek, pravdepodobne v dôsledku zníženej eliminácie aktívnych metabolitov azatioprínu.

Taktiež u pacientov s poruchou funkcie pečene je metabolizmus azatioprínu zmenený. Premena na aktívnu formu je zredukovaná a najmä rozklad na eliminovateľné metabolity je znížený (pozri časti 4.2 a 4.4).

Merkaptopurín, aktívny metabolit azatioprínu, bol zistený v kolostre a v materskom mlieku žien liečených azatioprínom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U viacerých živočíšnych druhov s rôznym stupňom citlivosti bola pozorovaná teratogenita alebo embryoletalita. U králikov viedla dávka 5-15 mg/kg telesnej hmotnosti denne v 6. až 14. dni tehotenstva ku kostrovým abnormalitám; u myši a potkanov dávky od 1 do 2 mg/kg telesnej hmotnosti denne v 3. až 12. dni boli pre embryá letálne.

Azatioprín bol mutagénny vo viacerých *in-vitro* a *in-vivo* testoch genotoxicity.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity azatioprínu u myši a potkanov sa pri dávkach, ktoré boli až 2-násobkom ľudskej terapeutickej dávky, pozoroval zvýšený výskyt lymfosarkómu (u myši) a epitelálnych nádorov a karcinómov (u potkanov).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A) (Ph.Eur.)
predželatinovaný škrob (kukuričný)
polysorbát 80
povidón K30
magnéziumstearát (Ph.Eur.) [rastlinný]

Obal tablety:

Opadry 02G56674 hnedá:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
makrogol 6000
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v blistri (priehľadný bezfarebný PVC-PVDC film a tvrdá hliníková fólia s VMCH tepelným tesniacim lakom) v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 28, 30, 50, 56, 90 a 100 filmom obalených tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Za predpokladu, že filmový obal tablety je neporušený, pri manipulácii s filmom obalenými tabletami azatioprínu nehrozí žiadne riziko a nevyžadujú sa žiadne ďalšie opatrenia. Avšak, ak sú 25 mg filmom obalené tablety poškodené, má sa s nimi zaobchádzať v prísnom súlade s pokynmi pre manipuláciu s cytotoxickými látkami.

Prebytočné lieky rovnako ako kontaminované pomôcky sa majú dočasne uložiť v zreteľne označených nádobách a potom sa majú bezpečne zlikvidovať. Odporúča sa ich spálenie pri vysokej teplote.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0078/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27.septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025