

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imuran 25 mg potahované tablety

Imuran 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg azathioprinu.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg azathioprinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta 25 mg obsahuje 37 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta 50 mg obsahuje 74 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Imuran 25 mg: oranžové kulaté bikonvexní potahované tablety, z jedné strany označené IM 2.

Imuran 50 mg: žluté bikonvexní potahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou a označením IM nad půlicí rýhou a 5 pod půlicí rýhou.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

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 se používá k léčbě středně těžkého až těžkého zánětlivého onemocnění střev (IBD) (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) u pacientů, kteří vyžadují léčbu kortikosteroidy, u pacientů, kteří netolerují léčbu kortikosteroidy, nebo u pacientů, jejichž onemocnění nereaguje na jiné standardní způsoby léčby první linie.

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

- těžká revmatoidní artritida
- systémový lupus erythematoses
- dermatomyozitida a polymyozitida
- autoimunní chronická aktivní hepatitida
- pemfigus vulgaris
- polyarteriitis nodosa
- autoimunní hemolytická anemie
- chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Zvláštní skupiny pacientů

Dospělí

Transplantace

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

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

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

Ostatní indikace

Obecně se zahajuje dávkováním v rozmezí 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti/den; dávkování má být v uvedeném rozmezí upraveno podle klinické odezvy (která nemusí být patrná týdně 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. U pacientů s IBD je však třeba zvážit dobu léčby v délce nejméně dvanáct měsíců a odpověď na léčbu nemusí být po třech až čtyřech měsících léčby klinicky zřejmá.

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

Pediatrická populace

Transplantace

Dávkování u dětí je stejné jako u dospělých (viz bod 4.2 „Dospělí – transplantace“)

Další indikace

Dávkování u dětí je stejné jako u dospělých (viz bod 4.2 „Dospělí – ostatní indikace“)

Děti s nadváhou

Děti, které mají nadváhu, vyžadují dávky na horní hranici rozmezí a doporučuje se proto pečlivé sledování jejich odpovědi na léčbu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Protože farmakokinetika azathioprinu při poruše funkce ledvin nebyla formálně studována, nelze doporučit specifické dávkování. Protože porucha funkce ledvin může vést k pomalejší eliminaci azathioprinu a jeho metabolitů, je třeba zvážit snížení počátečních dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pacienti mají být sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s dávkou (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Protože farmakokinetika azathioprinu při poruše funkce jater nebyla formálně studována, nelze doporučit specifické dávkování. Protože porucha funkce jater může vést k pomalejší eliminaci azathioprinu a jeho metabolitů, je třeba zvážit snížení počátečních dávek u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti mají být sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s dávkou (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s deficiencí TPMT

U pacientů s dědičnou nízkou nebo nulovou aktivitou thiopurinmethyltransferázy (TPMT) existuje zvýšené riziko toxicity azathioprinu při užívání běžných dávek azathioprinu a obecně vyžadují výrazné snížení dávky. Optimální úvodní dávka pro homozygotně deficientní pacienty nebyla stanovena (viz body 4.4 a 5.2).

Většina pacientů s heterozygotní deficiencí TPMT může tolerovat doporučené dávky azathioprinu, ale někteří mohou vyžadovat snížení dávky. Genotypové a fenotypové testy TPMT jsou dostupné (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s variantou genu NUDT15

U pacientů s vrozenou mutací genu NUDT15 se při běžných léčebných dávkách thiopurinu projevuje zvýšené riziko výskytu závažných toxických účinků thiopurinu, jako je časná leukopenie a alopecie, a u těchto pacientů je všeobecně vyžadováno významné snížení dávky. Rizikovou skupinou jsou zejména pacienti asijského původu, což je způsobeno vyšší četností výskytu mutace v této populaci. Optimální počáteční dávka pro heterozygotní nebo homozygotně deficientní pacienty nebyla dosud stanovena (viz body 4.4 a 5.2).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Pokud jsou současně podávány inhibitory xantinoxidázy, jako je alopurinol a azathioprin, je nezbytné, aby bylo podáno pouze 25 % obvyklé dávky azathioprinu, protože alopurinol snižuje rychlost katabolismu azathioprinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Imuran má být podáván s jídlem nebo nalačno, ale pacienti mají sjednotit způsob užívání. Někteří pacienti po prvním podání přípravku Imuran mají nauzeu. Zdá se, že při perorálním podání tablet po jídle dochází ke zmírnění nauzey. Nicméně podávání tablet azathioprinu po jídle může snížit perorální absorpci, proto má být po podání sledována terapeutická účinnost (viz bod 4.8).

Dávka nemá být užívána s mlékem nebo mléčnými výrobky (viz bod 4.5). Imuran má být podáván nejméně 1 hodinu před nebo 2 hodiny po konzumaci mléka nebo mléčného výrobku (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Imunizace vakcínami z živých organismů má potenciál způsobit infekci u imunokompromitovaných hostitelů. Z tohoto důvodu se imunizace živými vakcínami nedoporučuje po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení léčby přípravkem Imuran (viz bod 4.5).

Současné podávání ribavirinu a azathioprinu se nedoporučuje. Ribavirin může snižovat účinnost a zvyšovat toxicitu azathioprinu (viz bod 4.5).

Sledování

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

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

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

Při první známce abnormálního poklesu krvinek se musí léčba okamžitě přerušit, protože počet leukocytů a trombocytů se může snižovat i po ukončení léčby.

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

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

Deficit thiopurin S-metyltransferázy

Jedinci s vrozenou deficiencí enzymu thiopurinmetyltransferázy (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. olsalazin, mesalazin či sulfasalazin. 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). Některé laboratoře nabízejí testy na deficienci TPMT, nebylo však prokázáno, že tyto testy identifikují všechny pacienty s rizikem závažné toxicity. Proto je nutné stále pečlivě sledovat krevní obraz. Může být nezbytné snížení dávkování azathioprinu, pokud je tato látka kombinovaná s jinými léčivými přípravky, jejichž primární nebo sekundární toxicita je myelosuprese (viz bod 4.5).

Mutace NUDT15

U pacientů s vrozenou mutací genu NUDT15 se při běžných léčebných dávkách thiopurinu projevuje zvýšené riziko výskytu závažných toxických účinků thiopurinu, jako je časná leukopenie a alopecie, a u těchto pacientů je všeobecně vyžadováno významné snížení dávky. Rizikovou skupinou jsou zejména pacienti asijského původu, což je způsobeno vyšší četností výskytu mutace v této populaci. Optimální počáteční dávka pro heterozygotní nebo homozygotně deficientní pacienty nebyla dosud stanovena. Před zahájením léčby thiopurinem má být u všech pacientů zváženo provedení genotypového a fenotypového vyšetření variant genu NUDT15 (včetně dětských pacientů) za účelem snížení rizika výskytu závažné leukocytopenie (leukopenie) a alopecie, a to zejména v asijských populacích (viz body 4.2 a 5.2).

Doporučuje se pečlivé monitorování krevního obrazu.

Je možné, že dávkování azathioprinu bude třeba snížit, jestliže se tento přípravek kombinuje s léčivy, u nichž primární nebo sekundární toxicita je myelosuprese (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita

Pacientům s podezřením na předchozí hypersenzitivitu na 6-merkaptopurin není doporučeno užívání azathioprinu a stejně tak, pokud je u pacienta potvrzena hypersenzitivita na léčivý přípravek alergologickými testy a u druhého byl výsledek testování negativní.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Při podávání azathioprinu pacientům s poruchou funkce ledvin nebo jater se doporučuje opatrnost. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení dávkování a musí se u nich pečlivě sledovat hematologická odezva (viz body 4.2 a 5.2).

Lesch-Nyhanův syndrom

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

Mutagenita

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

V lymfocytech potomků pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Imuran, byly prokázány chromozomální aberace, jež časem vymizely. U potomků pacientů léčených přípravkem Imuran nebyly - s výjimkou velmi vzácných případů - prokázány zjevné somatické abnormality (viz bod 4.6).

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 azathioprinu, je provázen zlepšením fertility příjemců transplantátu obojího pohlaví (viz bod 4.6).

Karcinogenita

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).

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

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

Byl hlášen výskyt hepatosplenického T-buněčného lymfomu při samostatném užívání azathioprinu nebo v kombinaci s anti-TNF nebo jinými imunosupresivy. Přestože se většina hlášených případů vyskytla u populace IBD, vyskytly se také případy hlášené mimo tuto populaci (viz bod 4.8).

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.

Infekce virem varicella zoster (viz bod 4.8)

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 sérologické testování. Pacienti, kteří neprodělali infekci virem varicella zoster, se mají vyhýbat kontaktu s osobami, které mají plané neštovice nebo herpes zoster. Pokud je pacient exponován viru varicella zoster, musí být věnována zvláštní péče zabránění rozvoje planých neštovic nebo herpes zoster a zvažena může být pasivní imunizace varicella-zoster imunoglobulinem.

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

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

Hepatitida B (viz bod 4.8)

Přenašeči hepatitidy B (definovaní jako pacienti pozitivní na povrchový antigen hepatitidy B [HBsAg] po dobu delší než šest měsíců) nebo pacienti s dokumentovanou infekcí HBV v anamnéze, kteří užívali imunosupresiva, jsou vystaveni riziku reaktivace replikace HBV s asymptomatickým zvýšením sérové HBV DNA a úrovně ALT. Musí být zvážena lokální doporučení včetně profylaktické terapie perorálními anti-HBV přípravky.

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.

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 přerušování léčby azathioprinem.

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 snímky. 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.

Upozornění na některé složky přípravku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jídlo, mléko a mléčné výrobky

Podávání přípravku Imuran s jídlem může mírně snížit systémovou expozici, ale klinický význam je nepravděpodobný (viz bod 4.8). Azathioprin proto může být užíván s jídlem nebo nalačno, ale pacienti mají sjednotit způsob užívání. Dávka se nemá užívat s mlékem nebo mléčnými výrobky, protože obsahují xantinoxidázu, enzym, který metabolizuje 6-merkaptopurin a může proto vést ke snížení plazmatických koncentrací 6-merkaptopurinu (viz body 4.2 a 5.2).

Vakcíny

Imunosupresivní aktivita azathioprinu by mohla mít za následek atypickou a potenciálně škodlivou odpověď na vakcíny z živých organismů a proto se podávání živých vakcín pacientům užívajícím azathioprin nedoporučuje (viz bod 4.4).

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

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

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na azathioprin

Ribavirin

Ribavirin inhibuje enzym inosinmonofosfátdehydrogenázu (IMPDH), což vede k nižší produkci aktivních 6-thioguaninových nukleotidů. Po současném podávání azathioprinu a ribavirinu byla hlášena závažná myelosuprese, a proto se jejich současné podávání nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Cytostatické/myelosupresivní přípravky (viz bod 4.4)

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

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

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

Alopurinol, oxipurinol/tisopurin a další inhibitory xantinoxidázy

Aktivita xantinoxidázy je inhibována alopurinolem, oxipurinolem a tisopurinem, což vede ke snížení konverze biologicky aktivní kyseliny 6-thioinosinové na biologicky neaktivní kyselinu 6-thiomočovou. Pokud je alopurinol, oxipurinol nebo tisopurin podáván současně s 6-merkaptopurinem (6-MP) či azathioprinem, je nutno dávky 6-MP a azathioprinu redukovat na 25 % původních dávek (viz bod 4.2). 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.

Aminosalicyláty

In vitro a *in vivo* bylo prokázáno, že deriváty kyseliny 5-aminosalicylové (např. olsalazin, mesalazin nebo sulfasalazin) inhibují enzym TPMT. Z tohoto důvodu je nutné zvážit nižší dávky azathioprinu, pokud je podáván současně s deriváty kyseliny 5-aminosalicylové (viz také bod 4.4).

Methotrexát

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

Infliximab

Mezi azathioprinem a infliximabem byla zjištěna interakce. Pacienti užívající azathioprin zaznamenali v počátečních týdnech po infuzi infliximabu přechodné zvýšení hladin 6-TGN (6-thioguaninových nukleotidů, aktivních metabolitů azathioprinu) a snížení průměrného počtu leukocytů, které se po 3 měsících vrátilo na předchozí úroveň.

Neuromuskulární blokátory

Existují klinické důkazy, že azathioprin antagonizuje účinek nedepolarizujících myorelaxancií. Experimentální údaje potvrzují, že azathioprin ruší neuromuskulární blokádu vyvolanou nedepolarizujícími látkami a ukazují, že azathioprin potencuje neuromuskulární blokádu vyvolanou depolarizujícími látkami (viz bod 4.4).

Účinek azathioprinu na jiné léčivé přípravky

Antikoagulační přípravky

Při současném podání azathioprinu a warfarinu nebo acenokumarolu byla hlášena inhibice antikoagulačního účinku warfarinu a acenokumarolu, a proto může být nezbytné podávání vyšších dávek antikoagulancia. Doporučuje se pečlivé sledování koagulačních testů při současném podávání antikoagulancií a azathioprinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Specifický účinek léčby azathioprinem na fertilitu není znám.

Těhotenství

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

Imuran nesmí 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 antikoncepční opatření.

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.

Mutagenita

Chromozomální abnormality, které s časem vymizely, byly zjištěny v lymfocytech potomků pacientů léčených přípravkem Imuran. S výjimkou velmi vzácných případů nebyly u potomků pacientů léčených přípravkem Imuran zjištěny zjevné fyzické abnormality. Azathioprin a ultrafialové záření s dlouhými vlnami vykazují synergický klastogenní účinek u pacientů léčených azathioprinem u některých poruch (viz bod 4.4).

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

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

Kojení

U matek užívajících azathioprin byla v kolostru a v mateřském mléce prokázána přítomnost 6-merkaptopurinu. Dostupná data prokázala, že vyloučené hladiny azathioprinu jsou nízké. Na základě omezeného množství dostupných dat se riziko podání u novorozenců/kojenců považuje za nepravděpodobné, ale nelze ho vyloučit.

Doporučuje se, aby matky užívající azathioprin nekojily, pokud prospěch z léčby nepřeváží potenciální rizika.

Pokud je rozhodnuto, že matka má kojit, musí být u kojeného dítěte pečlivě sledovány příznaky imunosuprese, leukopenie, trombocytopenie, hepatotoxicity, pankreatitidy nebo jiné příznaky expozice 6-merkaptopurinu, protože 6-merkaptopurin je silné imunosupresivum.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

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

Nejzávažnější nežádoucí účinky zahrnují útlum funkce kostní dřeně, nejčastěji se projevující leukopenií, trombocytopenií nebo anemií; virové, mykotické a bakteriální infekce; život ohrožující poškození jater; hypersenzitivitu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

K vyjádření frekvence nežádoucích účinků se užívá následující klasifikace:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $> 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácné $< 1/10\,000$ včetně jednotlivých hlášených případů

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Virové, mykotické a bakteriální infekce u pacientů po transplantaci užívajících azathioprin v kombinaci s jinými imunosupresivy
	Méně časté	Virové, mykotické a bakteriální infekce v jiných skupinách pacientů
	Velmi vzácné	Případy viru JC v souvislosti s PML byly hlášeny 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 sarkom) a karcinomu děložního

Orgánový systém	Frekvence	Nežádoucí účinek
		hrdla <i>in situ</i> , akutní myeloidní leukémie a myelodysplazie (viz bod 4.4).
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom (viz bod 4.4).
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie, útlum funkce kostní dřeně
	Časté	Trombocytopenie
	Méně časté	Anemie
	Vzácné	Agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anemie, megaloblastická anemie erytroidní hypoplazie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Reverzibilní pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea
	Méně časté	Pankreatitida
	Velmi vzácné	Kolitida, divertikulitida a perforace střev hlášené v populaci po transplantaci, těžké průjmy v populaci se zánětlivým onemocněním střeva
	Není známo	Sialoadenitida
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Pelagra (viz bod 4.4)
Poruchy nervového systému	Není známo	Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES), Tremor
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Cholestáza a těhotenská cholestáza
	Vzácné	Život ohrožující poškození jater
	Není známo	Necirhotická portální hypertenze, portosinusoidální cévní onemocnění
Vyšetření	Méně časté	Neobvyklé výsledky jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	Alopecie
	Není známo	Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza), fotosenzitivita

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace

U pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Imuran v monoterapii nebo v kombinaci s jinými imunosupresivy, zejména kortikosteroidy, byla pozorována zvýšená náchylnost k virovým, mykotickým a bakteriálním infekcím, včetně závažných a atypických infekcí, reaktivace VZV (varicella zoster virus), hepatitidy B a jiných infekčních agens (viz bod 4.4).

Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

Vzácně byly zaznamenány případy akutní myeloidní leukemie a myelodysplazie (někdy sdružené s chromozomálními abnormalitami).

Poruchy krve a lymfatického systému

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 anemie a trombocytopenie a vzácně jako agranulocytóza, pancytopenie a aplastická anemie.

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 alopurinolem (viz body 4.2 a 4.5).

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 anemie a erytroidní hypoplazie jsou vzácné.

Poruchy imunitního systému

Po podání přípravku Imuran byl popsán občasný výskyt několika různých klinických syndromů, které jsou patrně idiosynkratickými manifestacemi hypersenzitivity. K jejich charakteristickým klinickým rysům patří celková malátnost, závratě, nauzea, zvracení, průjem, horečka, ztuhlost, exantém, vyrážka, vaskulitida, erythema nodosum, myalgie, artralgie, renální dysfunkce, hypotenze, poruchy srdeční činnosti, hepatální dysfunkce a cholestáza (viz Poruchy jater a žlučových cest).

V mnoha případech nový výskyt potvrdil 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 velmi vzácně hlášeno fatální zakončení.

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

Gastrointestinální poruchy

U některých pacientů došlo po prvním podání přípravku Imuran k výskytu nauzey. Zdá se, že tomuto nežádoucímu účinku lze předcházet užíváním přípravku po jídle. Nicméně podávání tablet azathioprinu po jídle může snížit perorální absorpci, proto má být po podání sledována terapeutická účinnost (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

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 se zánětlivým střevním onemocněním léčených přípravkem Imuran byl hlášen těžký průjem, recidivující po obnovené expozici tomuto přípravku. Dojde-li při léčení těchto pacientů k exacerbaci příznaků, je nutné zvažovat souvislost s podáním přípravku.

U malého procenta pacientů léčených přípravkem Imuran, zejména u příjemců renálních transplantátů a u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním, byla hlášena pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest

V souvislosti s léčbou přípravkem Imuran byla občas hlášena cholestáza a zhoršení funkce jater, obvykle reverzibilní po vysazení přípravku. Může to být spojeno s příznaky hypersenzitivní reakce (viz bod „Poruchy imunitního systému“).

V souvislosti s dlouhodobou aplikací azathioprinu byla vzácně hlášena - život ohrožující poškození jater. Histologický nález zahrnoval dilataci sinů, peliózu jater, 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 podkožní tkáň

U řady pacientů užívajících azathioprin spolu s jinými imunosupresivy bylo popsáno vypadávání vlasů. Stav se mnohdy spontánně upravil i přes pokračující léčbu.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u dospělých.

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:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

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

Léčba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické a imunomodulační přípravky - imunosupresiva - jiná imunosupresiva

ATC kód: L04AX01

Mechanismus účinku

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Azathioprin se po perorálním podání dobře absorbuje. Ačkoli nebyly provedeny studie vlivu jídla na azathioprin, byly provedeny farmakokinetické studie s 6-MP, které jsou relevantní i pro azathioprin. Průměrná relativní biodostupnost 6-MP byla po podání s jídlem a mlékem přibližně o 26 % nižší v porovnání s podáním nalačno přes celou noc. 6-MP není v mléce stabilní z důvodu přítomnosti xanthinoxidázy (30 % degradace během 30 minut) (viz bod 4.2). Azathioprin může být užíván s jídlem nebo nalačno, ale pacienti mají způsob užívání sjednotit. Dávka nemá být užívána s mlékem nebo mléčnými přípravky (viz bod 4.2).

Po perorálním podání [³⁵S]-azathioprinu se maximální radioaktivita v plazmě objevila během 1-2 hodin a poločas rozpadu byl 4-5 hodin. Nejde o odhad poločasu azathioprinu samotného, ale reflektuje eliminaci azathioprinu a jeho metabolitů obsahujících [³⁵S] z plazmy. Studie, u kterých byla stanovena koncentrace azathioprinu a 6-merkaptopurinu v plazmě po intravenózním podání azathioprinu, odhadly, že se průměrný plazmatický poločas $t_{1/2}$ pro azathioprin pohybuje v rozmezí 6-28 minut a průměrný plazmatický poločas $t_{1/2}$ pro 6-merkaptopurin v rozmezí 38-114 minut po i.v. podání léčiva.

Azathioprin se primárně vylučuje jako močovina kyseliny 6-thiomočové do moči. 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol byl také detekován v moči jako minoritní produkt exkrece. To znamená, že spíše, než že je azathioprin, který je výlučně štěpen v poloze 5 nitroimidazolového kruhu za vzniku 6-merkaptopurinu a 1-methyl-4-nitro-5-(S-glutathionyl)imidazolu, může být malé množství azathioprinu štěpeno mezi atomem síry a purinovým kruhem. Pouze malé množství podávané dávky azathioprinu se močí vylučuje v nezměněné podobě.

Biotransformace

Thiopurin-S-methyltransferáza (TPMT)

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

Genotypové testování může určit alelický vzor pacienta. V současnosti jsou 3 alely – TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C – odpovědné za 95 % jedinců se sníženou hladinou aktivity TPMT. Asi 0,3 % (1:300) pacientů má nefunkční alely (homozygotně deficientní)

genu TPMT a mají malou nebo nedetekovatelnou aktivitu enzymu. Přibližně 10 % pacientů má jednu TPMT nefunkční alelu (heterozygotní) vedoucí k nízké nebo střední aktivitě TPMT a 90 % jedinců má normální aktivitu TPMT se dvěma funkčními alelami. Může se vyskytovat malá skupina asi 2 % jedinců majících velmi vysokou aktivitu TPMT. Fenotypové testování stanovuje hladinu thiopurinových nukleotidů nebo aktivitu TPMT v erytrocytech, což může mít rovněž informativní význam (viz bod 4.4).

Varianty NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Recentní studie naznačují, že existuje silná vazba mezi variantou genu NUDT15 (NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (rovněž známá jako NUDT15 R139C [rs116855232]), o níž se předpokládá, že je příčinou ztráty funkce enzymu NUDT15) a thiopurinem vyvolanými toxicitami, jako jsou leukopenie a alopecie. Frekvence výskytu NUDT15 c.415C>T je etnicky proměnlivá a činí 9,8 % u východních Asiátů, 3,9 % u Hispánců, 0,2 % u Evropanů a 0,0 % u Afričanů, což naznačuje zvýšené riziko pro asijskou populaci. Homozygotní pacienti s variantou NUDT15 (rizikové alely NUDT15 T) mají výrazné riziko thiopurinové toxicity v porovnání s C homozygotními pacienty.

Snížené dávky thiopurinu u pacientů, kteří jsou nositeli variant NUDT15, mohou snížit riziko výskytu toxicity. Předepisujícímu lékaři se doporučuje stanovení nutnosti úpravy dávkování na základě genetického profilu pacienta (viz bod 4.4).

Pacienti se současným výskytem variant v enzymech NUDT15 a TPMT mají významně nižší snášenlivost thiopurinů než pacienti, u nichž se rizikové alely vyskytují pouze v jednom z těchto dvou genů.

Přesný mechanismus toxicity thiopurinu ve vztahu k NUDT15 není znám.

Zvláštní skupiny pacientů

Děti s nadváhou

V klinické studii v USA bylo rozděleno 18 dětí (ve věku 3 až 14 let) do dvou skupin; buď s tělesnou hmotností v poměru k výšce větší nebo menší než 75. percentil. Každé dítě bylo na udržovací terapii 6-MP a dávkování se vypočítávalo na základě jejich celkového povrchu těla. Průměrná hodnota AUC (0-∞) 6-MP ve skupině nad 75. percentilem byla 2,4krát nižší než ve skupině pod 75. percentilem. Z tohoto důvodu mají děti s nadváhou dostávat dávky azathioprinu na horní hranici rozmezí a doporučuje se pečlivě sledovat odpověď na léčbu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Studie s azathioprinem neprokázaly žádný rozdíl farmakokinetických vlastností 6-MP u uremických pacientů v porovnání s pacienty po transplantaci ledvin. Jelikož existují určité informace o aktivních metabolitech azathioprinu u pacientů s poruchou funkce ledvin, má se zvážit snížení dávkování u těchto pacientů (viz bod 4.2).

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

Porucha funkce jater

Byla provedena studie s azathioprinem ve třech skupinách pacientů po transplantaci ledvin: jedna skupina pacientů bez jaterního onemocnění, jedna skupina pacientů s poruchou funkce jater (bez cirhózy) a jedna skupina pacientů s poruchou funkce jater a s cirhózou. Studie prokázala, že vystavení účinku 6-merkaptopurinu bylo 1,6krát vyšší u pacientů s poruchou funkcí jater (bez cirhózy) a 6krát vyšší u pacientů s poruchou funkce jater a s cirhózou v porovnání s pacienty bez jaterního onemocnění. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater má zvážit snížení dávkování (viz bod 4.2).

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 tělesné 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 laktózy, kukuřičný škrob, předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát, kyselina stearová 50%, potahová vrstva - hypromelóza, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172).

Imuran 50 mg:

Monohydrát laktózy, škrob, předbobtnalý kukuřičný škrob, kyselina stearová 50%, magnesium-stearát, potahová vrstva - hypromelóza, 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 obsah balení

Bílý neprůhledný PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení – 100 potahovaných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Imuran 25 mg: 59/188/70-A/C
Imuran 50 mg: 59/188/70-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 1970
Datum posledního prodloužení registrace: 3. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 10. 2025