

Uwaga

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imuran

50 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*) w postaci soli sodowej.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Jałowy, liofilizowany proszek o barwie żółtej do bursztynowej. Zawartość jonów sodu wynosi około 4,5 mg (0,2 mmol).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imuran jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Stosowany jest w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle glikokortykosteroidami) lub procedurami immunosupresyjnymi. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia. Podawany w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, ograniczając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem ich długotrwale i w dużych dawkach.

Stosowanie produktu leczniczego Imuran w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami immunosupresyjnymi oraz zabiegami, wskazane jest w celu poprawienia przeżycia przeszczepianych narządów, takich jak: nerki, serce i wątroba oraz zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów u pacjentów po przeszczepieniu nerek.

Imuran stosowany w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz procedurami, wykazał skuteczność terapeutyczną (w tym również umożliwił zmniejszenie dawek lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów) u niektórych pacjentów cierpiących na następujące choroby:

- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- zapalenie skórno-mięśniowe/zapalenie wielomięśniowe,
- autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby,
- pęcherzycę zwykłą,
- guzkowe zapalenie tętnic,
- autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną,
- przewlekłą samoistną plamicę małopłytkową oporną na leczenie

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Imuran w postaci iniekcji należy stosować wyłącznie, gdy nie jest możliwe doustne podawanie leku i tylko do czasu, kiedy leczenie drogą doustną stanie się tolerowane. Imuran w postaci iniekcji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej.

Dawkowanie ze wskazań transplantologicznych u dorosłych i dzieci:

W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego, w pierwszym dniu można podać dożylnie dawkę do 5 mg/kg m.c. na dobę.

Zaleca się dawkę podtrzymującą w zakresie od 1 do 4 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od klinicznego stanu pacjenta i tolerancji hematologicznej.

Doświadczenie wskazuje, że ze względu na niebezpieczeństwo odrzucenia przeszczepu leczenie produktem Imuran należy prowadzić bezterminowo, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.

Dawkowanie w innych wskazaniach u dorosłych i dzieci

Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę należy dostosować w obrębie podanego zakresu, w zależności od reakcji klinicznej (która może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia) i tolerancji hematologicznej.

Po wystąpieniu wyraźnego działania leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej, utrzymującej działanie lecznicze. Natomiast jeśli w ciągu 3 miesięcy leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Imuran.

Dobowe dawki podtrzymujące mogą wynosić od mniej niż 1 mg/kg m.c. do 3 mg/kg m.c., zależnie od wskazania i reakcji na leczenie, w tym tolerancji hematologicznej.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

(patrz: Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby)

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Dostępne dane nie wykazują większej częstości działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do innych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran. Zaleca się jednak stosowanie dawek mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania.

Należy szczególnie uważnie monitorować parametry czynności układu krwiotwórczego oraz zmniejszyć dawkę podtrzymującą produktu leczniczego do możliwie najmniejszej, utrzymującej działanie lecznicze.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy stosować dawki mieszczące się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania (patrz punkt 4.4).

Rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

(Patrz: Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Miodowa 15

Należy zawsze zachować ostrożność i postępować z produktem leczniczym Imuran w sposób zalecany dla leków cytotoksycznych.

Produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, dlatego lek należy rozpuszczać i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki, najlepiej bezpośrednio przed podaniem, a niewykorzystaną część roztworu należy wyrzucić.

Zawartość każdej fiolki produktu leczniczego Imuran należy rozpuścić dodając 5-15 ml wody do wstrzykiwań. Uzyskany roztwór zachowuje trwałość przez okres do 5 dni w temperaturze od 5°C do 25°C.

Po dodaniu 5 ml uzyskanego w ten sposób roztworu do 20-200 ml jednego z następujących płynów do wlewów Imuran zachowuje trwałość do 24 godzin w temperaturze pokojowej (15-25°C):

- 0,45% i 0,9% roztwór chlorku sodu do wlewów dożylnych;
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% roztwór glukozy do wlewów dożylnych.

Jeśli w roztworze wystąpi widoczne zmętnienie lub wytrąca się kryształki, to roztwór należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuszczać, stosując wyłącznie zalecaną objętość wody do wstrzykiwań i rozcieńczać zgodnie z powyższymi zaleceniami. Produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, nie należy mieszać przed podaniem z innymi niż zalecane powyżej płynami do wlewów ani z innymi lekami.

Sposób podawania produktu leczniczego Imuran w postaci iniekcji

Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, rozpuszczony w zalecany sposób jest silnie drażniącym roztworem o pH 10,0–12,0.

Po rozcieńczeniu roztworu w opisany sposób, wartość pH może zawierać się w przedziale 8,0-9,5 (im bardziej rozcieńczony roztwór, tym niższa wartość pH).

Gdy rozcieńczenie nie jest możliwe, roztwór należy wstrzykiwać powoli, nie krócej niż przez 1 minutę, po czym należy bezzwłocznie wstrzyknąć co najmniej 50 ml jednego z zalecanych płynów do wlewów dożylnych.

Należy zachować ostrożność, aby nie doszło do wstrzyknięcia produktu leczniczego Imuran poza żyłę, co może spowodować uszkodzenie tkanek.

4.3 Przeciwwskazania

Imuran jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na azatioprynę lub jakiegokolwiek składnik produktu leczniczego. Nadwrażliwość pacjenta na 6-merkaptopurynę stanowi ostrzeżenie przed możliwością wystąpienia u niego nadwrażliwości na Imuran.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Imuran pacjentek w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości bez wnikliwego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Istnieją potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran. Produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, jeśli możliwe jest odpowiednie monitorowanie działań toksycznych leku przez cały okres leczenia.

Podczas pierwszych 8 tygodni leczenia wskazane jest wykonywanie pełnego badania morfologii krwi wraz z oznaczaniem liczby płytek raz w tygodniu, a nawet częściej, jeśli podaje się duże dawki

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

produktu leczniczego oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek i (lub) wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć. Zaleca się jednak, aby pełne badanie morfologii krwi przeprowadzać co miesiąc, a przynajmniej nie rzadziej niż raz na 3 miesiące.

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia, wybroczyn bez znanych przyczyn, krwawień lub innych objawów mielosupresji.

Osoby z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) mogą być bardziej wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na depresję szpiku kostnego w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Imuran. Efekt mielosupresji może nasilać jednoczesne stosowanie leków hamujących enzym metylotransferazę tiopuryny, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Niektóre laboratoria oferują oznaczanie niedoboru TPMT, nie wykazano jednak by za pomocą takich badań można było zidentyfikować wszystkich pacjentów z ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej. Ponadto donoszono o możliwym związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i mielodysplazją u pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę (aktywny metabolit azatiopryny) wraz z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8).

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Podejrzewano, że w przypadku niewydolności nerek toksyczność produktu leczniczego Imuran może być większa, jednak kontrolowane badania kliniczne tego nie potwierdziły. Mimo to, należy stosować dawki mieszczące się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania i starannie kontrolować czynność układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów toksycznych ze strony układu krwiotwórczego należy dodatkowo zmniejszyć dawkę leku.

Podając Imuran pacjentom z niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność i regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi oraz przeprowadzać badania czynnościowe wątroby. U tych pacjentów metabolizm produktu leczniczego Imuran może być zaburzony, dlatego też należy stosować dawki zmniejszone, mieszczące się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania, a w razie wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby lub układu krwiotwórczego należy dodatkowo zmniejszyć dawkę leku.

Niepełne dane wskazują, że Imuran nie jest skuteczny u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. z zespołem Lesch-Nyhana). Ze względu na zaburzony metabolizm nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Imuran u tych pacjentów.

Mutagenność

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn leczonych produktem leczniczym Imuran wykazano nieprawidłowości chromosomalne. Trudno jest ustalić związek między stosowaniem produktu leczniczego Imuran a ww. nieprawidłowościami.

Wpływ na płodność

U pacjentów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, poddanych transplantacji nerki z powodu przewlekłej niewydolności i w związku z tym leczonych produktem leczniczym Imuran, zaobserwowano wzrost płodności (patrz punkt 4.6).

Rakotwórczość (patrz również punkt 4.8)

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin's*) i innych nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (*Kaposiego* i *non-Kaposi*) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Ryzyko związane jest bardziej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem jakiegoś konkretnego leku. Opisywano, że po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leczenia immunosupresyjnego może dochodzić do częściowej lub całkowitej regresji chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin's*) i mięsaków *Kaposiego*.

Pacjenci otrzymujący kilka leków immunosupresyjnych narażeni są na zwiększoną immunosupresję, dlatego też należy stosować najniższe dawki terapeutyczne.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów skóry należy zminimalizować ekspozycję na promieniowanie UV i światło słoneczne. W tym celu należy zalecić pacjentom noszenie odzieży chroniącej przed promieniowaniem UV oraz używanie kremów fotoprotekcyjnych zawierających silne filtry anty-UV.

Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz również punkt 4.8.)

Podawanie środków immunosupresyjnych może zaostrzyć przebieg kliniczny zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*varicella zoster virus, VZV*). Należy zachować ostrożność, a w szczególności przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego, lekarz powinien się upewnić czy pacjent przebył zakażenie VZV. Podczas ustalania historii ewentualnej ekspozycji przydatne są badania serologiczne. Pacjenci z negatywnym wywiadem w kierunku ekspozycji na VZV powinni unikać kontaktu z osobami z objawami ospy wietrznej lub półpaśca. Po ewentualnej ekspozycji na VZV, należy otoczyć pacjenta szczególną opieką, aby uniknąć rozwinięcia się zakażenia VZV, należy także rozważyć bierną immunizację poprzez podanie immunoglobuliny (*VZIG- Varicella Zoster Immunoglobulin*).

Jeżeli pacjent jest zakażony VZV, należy zastosować odpowiednie postępowanie, które może obejmować leczenie antywirusowe i leczenie objawowe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Allopurynol/oksypurynol/tiopurynol

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co ogranicza przekształcanie biologicznie czynnego kwasu 6-tioinozynowego w nieczynny kwas 6-tiomoczowy. Dawkę azatiopryny czy 6-merkaptopuryny należy zmniejszyć do ¼, jeśli leki te są stosowane jednocześnie z allopurynolem, oksypurynolem lub tiopurynolem.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Imuran może wzmocnić blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną przez związki depolaryzujące, np. sukcynylocholinę, oraz może osłabić blokadę wywołaną przez związki niedepolaryzujące, np. tubokurarynę. Nasilenie tych interakcji jest bardzo zróżnicowane.

Warfaryna

Opisano przypadki zahamowania przeciwzakrzepowego działania warfaryny podawanej jednocześnie z azatiopryną.

Cytostatyki i środki mielosupresyjne

Należy unikać, jeśli to możliwe, jednoczesnego stosowania cytostatyków lub leków o działaniu mielosupresyjnym, takich jak penicylamina.

Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych w wyniku interakcji produktu leczniczego Imuran z kotrimoksazolem.

Donoszono również o zaburzeniach hematologicznych na skutek jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imuran i kaptoprylu.

Istnieją sugestie, że cymetydyna i indometacyna mogą powodować zaburzenia hematologiczne, które mogą być nasilone przez jednoczesne podawanie produktu leczniczego Imuran.

Inne leki

Badania *in vitro* wykazały, że pochodne aminosalicylanów, np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna hamują aktywność metylotransferazy tiopuryny (TPMT) i dlatego leki te należy ostrożnie stosować u pacjentów leczonych jednocześnie produktem leczniczym Imuran (patrz punkt 4.4).

Wykazano *in vitro* zaburzenie metabolizmu azatiopryny w ludzkich komórkach wątroby w obecności furosemidu. Nie jest znane kliniczne znaczenie tej interakcji.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Szczepionki

Teoretycznie immunosupresyjne działanie produktu leczniczego Imuran może wywołać nietypową, szkodliwą dla zdrowia pacjenta reakcję organizmu na szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje, dlatego stosowanie takich szczepionek u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran jest przeciwwskazane.

W przypadku szczepionek zawierających zabite drobnoustroje, możliwe jest osłabienie odpowiedzi organizmu na szczepionkę, co wykazano u pacjentów leczonych azatiopryną i glikokortykosteroidami, poddanych szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.

Badanie kliniczne obejmujące niewielką liczbę pacjentów wykazało, że standardowe dawki terapeutyczne produktu leczniczego Imuran nie wywierały szkodliwego wpływu na reakcję organizmu po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko zakażeniom wywołanym przez dwóinkę zapalenia płuc. Podstawą tego stwierdzenia było określenie średniego stężenia swoistych przeciwciał antyotoczkowych.

4.6 Ciąża i laktacja

Teratogenność

W badaniach ciężarnych samic szczurów, myszy i królików, którym w okresie organogenezy podawano azatioprynę w dobowej dawce 5-15 mg/kg m.c., wykazano wady rozwojowe płodów o różnym stopniu nasilenia. Wyraźne działanie teratogenne odnotowano u samic królika po stosowaniu leku w dobowej dawce 10 mg/kg m.c.

Dowody na teratogeny wpływ produktu leczniczego Imuran u ludzi są wątpliwe. Tak jak w przypadku innych środków cytotoksycznych należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, gdy którykolwiek z partnerów otrzymuje Imuran.

Mutagenność

U potomstwa pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran wykazano nieprawidłowości chromosomalne w limfocytach, ustępujące w miarę upływu czasu. Poza bardzo rzadkimi przypadkami nie notowano natomiast żadnych wyraźnych wad fizycznych. Azatiopryna oraz naświetlanie promieniami UV o długim zakresie fali wykazują synergistyczny efekt klastogeny u pacjentów leczonych azatiopryną z powodu różnych chorób.

Stosowanie podczas ciąży

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Imuran pacjentek w ciąży lub planujących ciążę w najbliższej przyszłości bez wnikliwego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia

Opisywano przypadki porodów przedwczesnych i urodzeń noworodków z małą masą urodzeniową przez matki przyjmujące Imuran, szczególnie w połączeniu z glikokortykosteroidami. Obserwowano również poronienia samoistne w sytuacjach, kiedy matka lub ojciec przyjmowali azatioprynę.

U kobiet ciężarnych przyjmujących azatioprynę lek i jego metabolity wykrywa się w małych stężeniach we krwi płodu i w płynie owodniowym.

U niektórych noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę przez cały okres ciąży, odnotowano leukopenię i (lub) małopłytkowość. Należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie parametrów morfologii krwi podczas ciąży.

Stosowanie podczas karmienia piersią

U kobiet leczonych azatiopryną wykazano obecność 6-merkaptopuryny w sianie i mleku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Na podstawie mechanizmu działania azatiopryny nie przewiduje się niekorzystnego działania leku w tym zakresie.

4.8 Działania niepożądane

Dla tego produktu leczniczego brak współczesnej dokumentacji klinicznej, która byłaby pomocna w określeniu częstości działań niepożądanych. Może ona zależeć od wskazań. Przyjęto następujące kryteria dla sklasyfikowania częstości ich występowania: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ i $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10000$.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne u pacjentów po transplantacjach otrzymujących azatioprynę w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Niezbyt często: zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne w populacji pozostałych pacjentów.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza glikokortykosteroidami, wykazano większą podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne, a także występowanie ciężkiego lub nietypowego przebiegu zakażeń wywołanych VZV i innymi czynnikami infekcyjnymi (patrz punkt 4.4).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko: nowotwory, w tym chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's), nowotwory skóry (czerniaki i nowotwory nieczerniakowe), mięsaki (Kaposiego i non-Kaposi), rak szyjki macicy *in situ*, ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja (patrz punkt 4.4).

Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych i innych nowotworów, zwłaszcza skóry (czerniaków i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i *non-Kaposi*) oraz raka szyjki macicy *in situ* wzrasta u pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Dotyczy to szczególnie biorców przeszczepów podlegających intensywnej immunosupresji, u których należy stosować w leczeniu podtrzymującym najmniejsze skuteczne dawki. Zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarniczych u pacjentów leczonych immunosupresyjnie na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z ogólną populacją wydaje się przynajmniej częściowo związane z chorobą podstawową.

Rzadko opisywano przypadki ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre z nich z towarzyszącymi zmianami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia.

Często: małopłytkowość.

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwonych krwinek.

Podczas stosowania produktu leczniczego Imuran może wystąpić zależne od stosowanej dawki i zwykle przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy również niedokrwistością i małopłytkowością, rzadko agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak osoby z niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT), z niewydolnością nerek lub wątroby oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek produktu leczniczego Imuran, podczas jednoczesnego podawania allopurynolu.

W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran obserwowano odwracalne, zależne od dawki zwiększenie średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych.

Stwierdzano również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występowały rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Opisywano nieliczne przypadki kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu produktu leczniczego Imuran, które wydają się spowodowane reakcjami idiosynkratycznymi. Objawy kliniczne obejmują: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wykwity skórne, wysypkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni i stawów, spadki ciśnienia krwi, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz: Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych). W wielu przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło związek tych objawów z jego stosowaniem..

Natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz, w razie konieczności, wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowało w większości przypadków całkowite ustąpienie objawów. Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na Imuran, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: odwracalne śródmiąższowe zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: zapalenie trzustki.

Bardzo rzadko: zapalenie jelita grubego i uchyłków, perforacja jelit u pacjentów po przeszczepach, ciężka biegunka u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelit.

U leczonych immunosupresyjnie pacjentów po przeszczepieniu narządów odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenie jelita grubego i uchyłków oraz perforację jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki glikokortykosteroidów. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku. Stosując Imuran u tych pacjentów należy pamiętać, że sam lek może zaostrzać objawy choroby.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit. Trudno jest ustalić związek przyczynowy między zapaleniem trzustki, a konkretnym lekiem, jednak w kilku przypadkach ponowne podanie produktu leczniczego Imuran potwierdziło jego związek z wystąpieniem tej choroby.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby.

Rzadko: uszkodzenie wątroby zagrażające życiu.

W nielicznych przypadkach w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imuran odnotowano zastój żółci i zaburzenia czynności wątroby, które zwykle przemijały po jego odstawieniu. Objawy te mogą być związane z reakcją nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, odnotowano rzadkie, ale stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta przypadki uszkodzenia wątroby. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyńiowych, zmiany o typie *peliosis hepatis*, chorobę żylną-okluzyjną oraz guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby. Odstawienie azatiopryny powodowało czasem tymczasowe lub stałe ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: łysienie.

Łysienie opisywano u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Imuran oraz innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia. Związek między stosowaniem azatiopryny a łysieniem nie jest udowodniony.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nietypowe zakażenia, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienia są głównymi objawami przedawkowania produktu leczniczego Imuran. Wynikają one z supresyjnego działania leku na szpik kostny, które może być największe po 9-14 dniach. Wystąpienie powyższych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym, niż po przyjęciu pojedynczej, dużej dawki leku. Donoszono o spożyciu jednorazowo 7,5 g azatiopryny. Bezpośrednio po przyjęciu leku wystąpiły nudności, wymioty i biegunka, później odnotowano nieznaczną leukopenię i niewielkie zmiany czynności wątroby. W trakcie powrotu do zdrowia nie wystąpiły inne problemy.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum. Stosowano płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, w celu szybkiego wdrożenia leczenia ewentualnych działań niepożądanych. Wartość dializy w razie przedawkowania produktu leczniczego Imuran nie jest znana, choć azatiopryna może być częściowo dializowana przez błony półprzepuszczalne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne
ATC: L04A X01

Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny. *In vivo* azatiopryna szybko ulega rozkładowi do 6-merkaptopuryny i pochodnej metylnitroimidazolowej. 6-Merkaptopuryna łatwo przenika przez błony komórkowe do wnętrza komórek, gdzie jest przekształcana do tioanalogów zasad purynowych, w tym do kwasu tioinozynowego, który jest głównym czynnym nukleotydem. Szybkość tej przemiany wykazuje zróżnicowanie osobnicze. Nukleotydy nie przechodzą przez błony komórkowe, dlatego też nie krążą w płynach ustrojowych. Zarówno po bezpośrednim podaniu jak i po uwolnieniu z azatiopryny *in vivo*, 6-merkaptopuryna wydalana jest głównie w postaci nieaktywnego utlenionego metabolitu kwasu tiomoczowego. Powstaje on w procesie utleniania katalizowanym przez oksydazę ksantynową, której aktywność hamuje allopurynol. Nie określono dokładnie aktywności pochodnej metylnitroimidazolowej. Porównując działanie azatiopryny i 6-merkaptopuryny na kilka układów w organizmie wydaje się, że pochodna metylnitroimidazolowa wywiera wpływ na działanie leku. Oznaczanie stężenia azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w osoczu nie ma wartości prognostycznej co do skuteczności terapeutycznej czy toksyczności leku.

Mechanizm działania

Choć sposób działania azatiopryny nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony, postuluje się następujące mechanizmy:

1. Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn.
2. Ewentualne blokowanie grup -SH poprzez alkilację.
3. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.
4. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania produktu leczniczego Imuran działanie terapeutyczne leku ujawnia się dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Azatiopryna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Badania u myszy z zastosowaniem azatiopryny znakowanej ^{35}S nie wykazały zwiększonego stężenia leku w żadnej tkance, a w mózgu wykryto tylko znikome ilości ^{35}S .

Brak wyraźnego związku między stężeniem azatiopryny i 6-merkaptopuryny w osoczu a skutecznością terapeutyczną i toksycznością produktu leczniczego Imuran.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym azatiopryny znakowanej ^{35}S maksymalna radioaktywność w osoczu występuje w godzinach 1-2 i następnie zanika z okresem półtrwania 4-6 godzin. Nie jest to przybliżony okres półtrwania azatiopryny, ale odzwierciedlenie eliminacji z osocza azatiopryny i jej metabolitów zawierających ^{35}S . Z powodu intensywnego metabolizmu azatiopryny tylko część radioaktywności stwierdzanej w osoczu odzwierciedla obecność leku w postaci niezmienionej. W badaniach, w których stężenie azatiopryny i 6-merkaptopuryny oznaczano po dożylnym podaniu azatiopryny wykazano, że średni osoczowy okres półtrwania azatiopryny mieści się w zakresie 6-28 minut, a średni osoczowy okres półtrwania 6-merkaptopuryny mieści się w zakresie 38-114 minut.

Azatiopryna jest wydalana przede wszystkim w moczu, w postaci kwasu 6-tiomoczowego. W moczu stwierdzono również w mniejszym stężeniu inny metabolit - 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazol. Wskazuje to, że azatiopryna jest metabolizowana nie tylko przez przerwanie pierścienia nitroimidazolu w pozycji 5 z utworzeniem 6-merkaptopuryny i 1-metylo-4-nitro-5-(S-glutationyl)imidazolu. Część leku może być metabolizowana przez przerwanie wiązania między atomem siarki i pierścieniem purynowym. Tylko niewielka ilość podanej dawki azatiopryny wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych danych mających znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorotlenek do pH 10,0–12,0

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, należy rozpuszczać, stosując wyłącznie zalecaną objętość wody do wstrzykiwań i rozcieńczać zgodnie z zaleceniami. Produktu leczniczego Imuran nie należy mieszać przed podaniem z innymi niż zalecane płynami do wlewów oraz z innymi lekami (patrz: punkt 4.2 i 6.6).

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25°C, w suchym miejscu. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

1 fiolka w opakowaniu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania z produktem leczniczym Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Patrz również punkt: Rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu leczniczego Imuran, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań)

Roztwór produktu leczniczego Imuran powinna przygotowywać wykwalifikowana osoba, która świadoma jest właściwości cytotoksycznych produktu leczniczego i ma doświadczenie w bezpiecznym postępowaniu z podobnymi lekami.

Roztwór produktu leczniczego Imuran należy przygotowywać w pomieszczeniu przeznaczonym do pracy w warunkach jałowych, wyposażonym w odpowiedni boks o laminarnym przepływie powietrza, aby właściwie chronić zarówno osobę przygotowującą, jak i sam produkt leczniczy. Najlepiej jeśli taki boks jest przeznaczony wyłącznie do przygotowywania leków cytotoksycznych. Jeśli apteka nie dysponuje takim boksem, to można korzystać ze specjalnie przeznaczonego do tego pomieszczenia na oddziale szpitala lub w ambulatorium.

Personel przygotowujący roztwór produktu leczniczego Imuran powinien nosić odpowiednią odzież ochronną:

- rękawice jednorazowego użytku z polichlorku winylu odpowiedniej jakości (rękawice lateksowe nie chronią rąk skutecznie);
- maskę chirurgiczną odpowiedniej jakości;
- okulary ochronne lub zwykłe, które po użyciu należy starannie spłukać wodą;
- fartuch jednorazowego użytku.

Do pracy w boksie w warunkach jałowych konieczna jest również inna, dodatkowa odzież.

W razie rozlania należy natychmiast zetrzeć roztwór wilgotną papierową serwetką jednorazowego użytku i umieścić ją w zamkniętym plastikowym worku przeznaczonym na szkodliwe odpady. Zanieczyszczone powierzchnie należy zmyć dużą ilością wody.

W przypadku zetknięcia się roztworu produktu leczniczego Imuran ze skórą lub błonami śluzowymi powierzchnie kontaktu należy starannie umyć mydłem i obficie spłukać zimną wodą.

Jeśli lek dostanie się przypadkowo do oka, to należy je bezzwłocznie wypłukać roztworem chlorku sodu i natychmiast udać się do lekarza. Gdy roztwór chlorku sodu nie jest dostępny, można płukać dużą ilością czystej wody.

Sposób podawania produktu leczniczego Imuran

Należy chronić oczy, skórę i błony śluzowe pacjenta przed zetknięciem się z roztworem produktu leczniczego lub jego rozcieńczeniami. Należy jednak zadbać o to, aby czynione przygotowania nadmiernie nie niepokoiły pacjenta.

Ubranie, ciało i pościel pacjenta należy chronić okrywając je materiałem wchłaniającym jednorazowego użytku umieszczonym na nieprzepuszczalnym podkładzie.

Postępowanie z niewykorzystaną częścią produktu leczniczego Imuran

Pozostałości produktu leczniczego Imuran należy niszczyć w odpowiedni sposób (np. przez spalanie w wysokich temperaturach), zgodny z obowiązującymi przepisami dotyczącymi leków cytotoksycznych.

Ostre przedmioty, takie jak igły, strzykawki, zestawy do przetoczeń i ampułki, należy umieścić w sztywnym pojemniku, z odpowiednim zamknięciem i napisem ostrzegającym. Personel sprząający powinien być świadom niezbędnych środków ostrożności, które należy zachować. Zużyte przedmioty należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami, np. przez spalenie w wysokich temperaturach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1443

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27.01.1993/13.05.1999/ 09.07.2004/17.06.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

GDS 2006_16_n3

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15
2008-01-24