

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Категория на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020872
Разрешение №	
BG/MA/MP	66592 / 25-09-2024
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИМУРАН 50 mg филмирани таблетки
IMURAN 50 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg азатиоприн (*azathioprine*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ИМУРАН 50 mg филмирани таблетки са жълти кръгли двойноизпъкнали филмирани таблетки с означение „IM 5“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ИМУРАН се използва като имunosупресивен антиметаболит самостоятелно или, по-често, в комбинация с други лекарства (обикновено кортикостероиди) и процедури за промяна на имунния отговор. Терапевтичният ефект се проявява след няколко седмици или месеца, като води до редуциране на необходимата доза кортикостероид. По този начин се намаляват токсичните прояви на кортикостероидите при продължително прилагане и в големи дози.

ИМУРАН в комбинация с кортикостероиди и/или други имunosупресивни продукти и процедури е показан за потискане реакцията на отхвърляне на трансплантирани органи от организма, като бъбреци, черен дроб и сърце, също така да редуцира необходимата доза кортикостероиди при бъбречна трансплантация.

ИМУРАН е показан за лечение на умерено тежки и тежки възпалителни заболявания на червата (болест на Крон и хроничен улцеро-хеморагичен колит), при пациенти с показана терапия с кортикостероиди, при пациенти с непоносимост към кортикостероиди или при рефрактерно на обичайното лечение заболяване.

При приложение на ИМУРАН самостоятелно или по-често в комбинация с кортикостероиди и/или други продукти и процедури се постига клинична полза (като намаляване на дозата или спиране приема на кортикостероиди) при някои пациенти, страдащи от следните заболявания:

- тежък ревматоиден артрит;
- системен лупус еритематодес;
- дерматомиозит и полимиозит;
- автоимунен хроничен активен хепатит;
- пемфигус вулгарис;
- възлест полиартериит;



- автоимунна хемолитична анемия;
- хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпура;
- релапсиращо-ремитентна множествена склероза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи положения

Ако лекарството не може да се приема перорално, може да се приложи интравенозно инжекционната форма на ИМУРАН. При възможност за перорален прием интравенозното приложение трябва да спре.

Таблетките ИМУРАН трябва да се приемат поне 1 час преди или 3 часа след прием на храна или мляко (вижте точка 5.2).

В отделни специфични клинични случаи трябва да се ползва информация от специализираната медицинска литература.

Дозировка

Приложение при възрастни

Дозировка след трансплантация – възрастни

В зависимост от типа на имunosупресивната терапия се прилага перорално доза до 5 mg/kg телесна маса (т.м.) през първия ден.

Прилага се поддържаща доза от 1 до 4 mg/kg т.м. дневно, като дозата трябва да се определи в зависимост от клиничните нужди и хематологичната поносимост.

Поради риск от отхвърляне на трансплантата поддържащо лечение с ИМУРАН трябва да се прилага неограничено дълго, дори при необходимост от прием на ниски дози.

Дозировка при множествена склероза

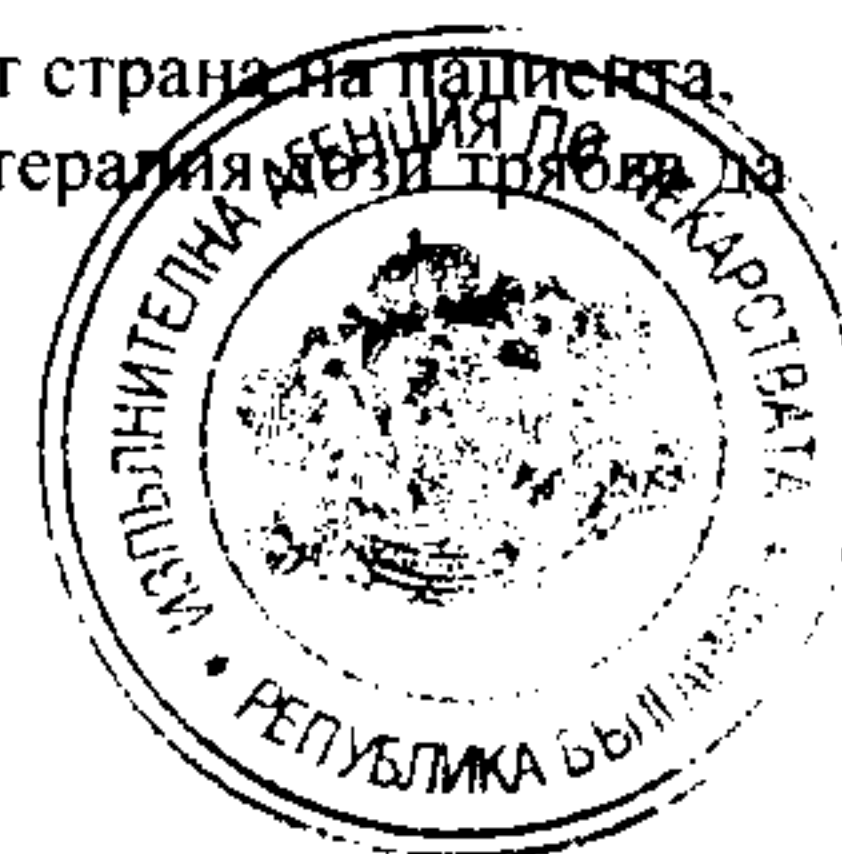
Препоръчаната дозировка за лечение на релапсираща ремитентна множествена склероза е 2-3 mg/kg т.м. дневно. За проява на ефект от лечението може да е необходима продължителност на лечение над една година, а овладяване на прогресията на заболяването може да бъде постигнато и едва след две години лечение.

Дозировка при други състояния – възрастни

В общия случай началната дозировка е между 1 и 3 mg/kg т.м. дневно, като в тези граници дозата може да се променя в зависимост от клиничното повлияване (което може да се прояви след седмици или месеци) и хематологичната поносимост.

При подобрене на състоянието в резултат от терапията трябва да се обмисли намаляване на поддържащата доза до най-ниското ниво, необходимо за поддържане на това състояние. Ако в първите три месеца не настъпи подобрене в състоянието на пациента, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с ИМУРАН, но при пациенти с възпалително заболяване на червата лекарството трябва да се прилага най-малко 12 месеца, като промяна в клиничното състояние може да не настъпи по-рано от 3-4 месеца след началото на терапията.

В зависимост от заболяването, което се лекува, и индивидуалния отговор от страна на пациента, включително хематологичната поносимост, необходимите за поддържаща терапия дози трябва да са в интервала от по-ниски от 1 mg/kg т.м. до 3 mg/kg т.м. дневно.



Педиатрична популация

Дозировка след трансплантация

Вижте „Дозировка след трансплантация – възрастни“.

Дозировка при множествена склероза

Множествена склероза не се диагностицира често при деца. Не се препоръчва приложение на азатиоприн.

Дозировка при други състояния

Деца с наднормено тегло

Децата с наднормено тегло може да имат нужда от дози в горната част на дозовия диапазон и по тази причина се препоръчва внимателно проследяване на отговора на лечението (вж. точка 5.2).

Приложение при пациенти в старческа възраст

Опитът в приложението на ИМУРАН при пациенти в старческа възраст е ограничен. Въпреки че наличните данни не дават доказателства, че честотата на нежеланите реакции от ИМУРАН при пациенти в старческа възраст е по-висока от честотата при останалите пациенти, препоръчително е да се проследяват бъбречната и чернодробната функции и да се обмисли намаляване на дозата, ако тези функции са увредени (вж. точка 4.2 – *Приложение при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане*).

Приложение при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане

При пациенти с нарушени бъбречни и/или чернодробни функции се препоръчва намаляване на дозата (вж. точка 4.4.).

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Когато инхибитор на ксантиноксидазата, като напр. алопуринол, се прилага едновременно с азатиоприн е много важно да се прилага само 25 % от обичайната доза на азатиоприн, тъй като алопуринол намалява скоростта на разграждане на азатиоприн (вж. точка 4.5).

Пациенти с дефицит на TPMT

Пациентите с наследствена ниска или липсваща активност на тиопурин-S-метилтрансферазата (TPMT) са с повишен риск за тежки прояви на токсичност на азатиоприн при конвенционалните му дози и обикновено при тях е необходимо значително намаляване на дозата. Не е определена оптималната начална доза за пациенти с хомозиготен дефицит на TPMT (вж. точка 4.4. и точка 5.2).

Повечето пациенти, които са хетерозиготни по отношение на TPMT-недостатъчност, могат да понасят препоръчаните дози азатиоприн, но при някои може да се наложи намаляване на дозата. Съществуват генотипни и фенотипни тестове за TPMT (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск от тежки прояви на токсичност на азатиоприн (вж. точка 4.4). При тези пациенти обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.4. и преди



започване на терапия с азатиоприн може да се обмисли изследване на генотипа за варианти на NUDT15. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

4.3. Противопоказания

ИМУРАН е противопоказан при пациенти с установена свръхчувствителност към азатиоприн или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Установена свръхчувствителност към 6-меркаптопурин (6-MP) трябва да насочи вниманието на предписващия лекар към вероятността за свръхчувствителност към ИМУРАН.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имунизация с ваксина, съдържаща живи микроорганизми, може да предизвика инфекция при имунокомпрометирани лица. Поради тази причина се препоръчва пациентите да не се имунизират с ваксини, съдържащи живи микроорганизми, докато не минат най-малко 3 месеца след края на лечението им с азатиоприн (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременното приложение на рибавирин и азатиоприн. Рибавирин може да намали ефикасността и да засили токсичността на азатиоприн (вж. точка 4.5).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Мониторинг

При употребата на ИМУРАН съществуват потенциални рискове. Лекарството трябва да се предписва, само ако по време на лечението пациентът може да бъде адекватно мониториран за токсични ефекти.

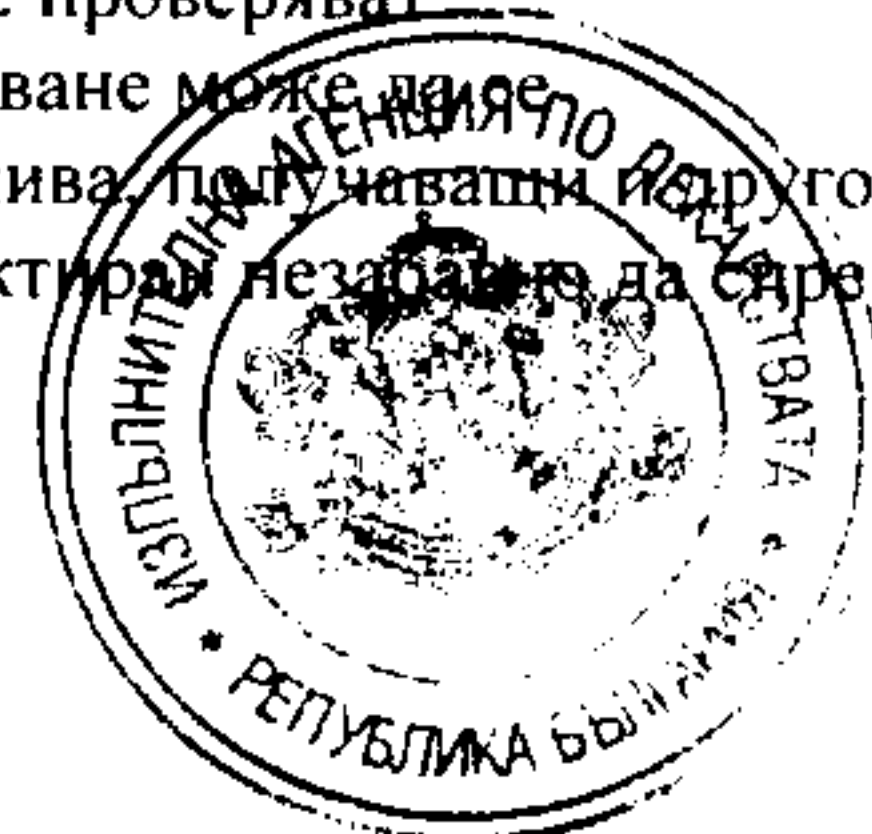
Особено важно е да се следи хематологичният отговор и да се намали поддържащата доза до минималната необходима за клиничния отговор.

Предлага се през първите осем седмици на лечението веднъж седмично да се прави изследване на хематологичните показатели (пълна кръвна картина), включително на тромбоцитите. При приложение на високи дози или при тежко бъбречно и/или чернодробно увреждане тези показатели трябва да се изследват по-често. Честотата на изследванията на пълната кръвна картина може да се намали по-нататък в хода на лечението, но се предлага пълна кръвна картина да се прави всеки месец, но не по-рядко от веднъж на три месеца.

При първите признаци на спадане на броя на кръвните елементи под границите на нормалния диапазон лечението трябва да се преустанови незабавно, тъй като е възможно левкоцитите и тромбоцитите да продължат да спадат и след спирането на лечението.

Пациентите, приемащи ИМУРАН, трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят лекуващия лекар при развитие на инфекции, неочаквани кръвонасядания, кървене или други признаци за костномозъчна супресия. Костномозъчната супресия е обратима, ако азатиоприн се спре достатъчно рано.

Азатиоприн е хепатотоксичен и в хода на лечението редовно трябва да се проверяват функционалните показатели за чернодробната функция. По-често изследване може да се препоръча при пациенти с вече налично чернодробно заболяване или такива, получаващи и друго потенциално хепатотоксично лечение. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да спре приема на азатиоприн, ако се появи жълтеница.



Понякога във връзка с лечение с азатиоприн е съобщавана холестаза по време на бременност (вж. точка 4.6). Ако възникне холестаза по време на бременност, е необходима индивидуализирана преценка във всеки отделен случай, като се вземе предвид профилът риск-полза на лекарствения продукт (евентуално спиране на употребата/намаляване на дозата).

Тиопуринометилтрансфераза

При някои пациенти има наследствен дефицит на ензима тиопуринометилтрансфераза (ТРМТ). Тези лица може да имат повишена чувствителност към миелосупресивния ефект на азатиоприн и склонност към бързо развитие на миелосупресия след започване на терапия с ИМУРАН. Това състояние се влошава при едновременно приложение с лекарства, които инхибират този ензим, като олсалазин, мезалазин или сулфасалазин. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи б-меркаптопурин (активния метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитотоксични вещества, е възможна и връзка между понижената активност на ТРМТ и вторични левкемии и миелодисплазия (вж. точка 4.8). Може да бъде направено лабораторно изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима ТРМТ. Установено е обаче, че с това изследване не могат да бъдат открити всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Затова е необходимо редовно изследване и проследяване на кръвната картина.

Може да се наложи намаляване на дозировката на азатиоприн, когато това лекарство се комбинира с други лекарства, които причиняват миелосупресия като първичен или вторичен токсичен ефект (вж. точка 4.5).

Пациенти с вариант на NUDT15

При пациенти с наследствен мутирал ген NUDT15 има повишен риск за тежки прояви на токсичност на азатиоприн, като ранна левкопения и алоpecia, при лечение с конвенционални дози тиопурин. При тези пациенти обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.2). По отношение на честотата на NUDT15 c.415C>T има етническа вариабилност – тя е приблизително 10 % при източноазиатци, 4 % при латиноамериканци, 0,2 % при европейци и 0 % при африканци. При всички случаи е необходимо внимателно следене на броя кръвни клетки.

Свръхчувствителност

На пациенти, за които се подозира, че преди са имали реакция на свръхчувствителност към б-меркаптопурин, не трябва да се препоръчва да приемат неговия предшественик азатиоприн, и обратно, освен ако с алергологични тестове е било потвърдено, че пациентът има свръхчувствителност към причиняващото я лекарство, а резултатът от теста му за другото лекарство е отрицателен.

Пациенти с бъбречни и/или чернодробни увреждания

Необходимо е внимание при прилагане на азатиоприн при пациенти с бъбречно увреждане и/или чернодробно увреждане. Трябва да се обмисли намаляване на дозата при тези пациенти и трябва внимателно да се следи хематологичният отговор (вж. точка 4.2).

Синдром на Леш-Нихан

Има ограничени данни за ефекта при приложение на ИМУРАН при пациенти с наследствен дефицит на ензима хипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (синдром на Леш-Нихан). Установява се липса на ефект при тези пациенти в резултат от нарушения метаболизъм. Затова при тези пациенти не се препоръчва приложение на ИМУРАН.

Мутагенност

Установени са хромозомни аномалии при пациенти от мъжки и женски пол, лекувани с азатиоприн. Трудно може да се определи влиянието на ИМУРАН за развитие на тези аномалии.



В потомството на пациенти на лечение с азатиоприн са установени хромозомни аномалии в лимфоцити, като след известен период от време тези промени не се установяват. Изключително рядко се установяват явни аномалии в потомството на пациенти след лечение с азатиоприн.

При пациенти, подложени на лечение с азатиоприн за различни заболявания, е установено, че азатиоприн и дълговълнови ултравиолетови лъчи имат синергичен кластогенен ефект.

Фертилитет

Специфичният ефект на лечението с азатиоприн върху фертилитета при хора не е известен, но има съобщения за оплождане/забременяване след лечение. Няколко проучвания съобщават, че азатиоприн в стандартни дози няма ефект върху мъжкия фертилитет.

Облекчаването на хронична бъбречна недостатъчност чрез бъбречна трансплантация с приложение на ИМУРАН се придружава от подобрене на фертилитета при мъже и жени реципиенти на трансплантация (вж. точка 4.6).

Канцерогенност (вж. точка 4.8)

Пациентите, които получават имуносупресивна терапия, включваща азатиоприн, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Капоши и други) и карцином *in situ* на шийката на матката. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имуносупресията. Съобщава се, че преустановяването на имуносупресията може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имуносупресори (включително тиопурини), трябва да се прилага внимателно, тъй като това би могло да доведе до лимфо-пролиферативни заболявания, някои от които с летален изход. Комбинацията от няколко имуносупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Епщайн-Бар вируса (EBV).

Получени са съобщения за хепатоспленален Т-клетъчен лимфом в популацията на пациентите с възпалително заболяване на червата при използване на азатиоприн в комбинация с анти-TNF лекарства.

Пациентите, при които се прилагат няколко имуносупресора, може да са изложени на риск от свръхимуносупресия, затова такова лечение трябва да се провежда с най-ниската ефективна дозировка. Както обикновено, при пациентите с повишен риск от развитие на рак на кожата излагането на слънчева и ултравиолетова светлина трябва да се ограничава и пациентите трябва да носят защитно облекло и да използват слънцезащитни продукти с висок защитен фактор (вж. и точка 4.8).

Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (macrophage activation syndrome – MAS) е известно животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при пациенти с автоимунни заболявания, особено при такива с възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), и е възможно при употреба на азатиоприн да има повишена предразположеност към развитието му. Ако се развие или ако се подозира MAS, трябва да се направи оценка и да се започне лечение колкото е възможно по-рано, а лечението с азатиоприн да се прекрати. Лекарите трябва да внимават за симптоми на инфекция от патогени като EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като се знае, че те отключват MAS.



Нарушения на метаболизма и храненето

Прилагането на пуриновите аналози азатиоприн и меркаптопурин може да засегне ниациновия метаболитен път и в резултат на това да доведе до дефицит на ниацин (никотинова киселина) – пелагра. Съобщени са няколко случая при употребата на азатиоприн, особено при пациенти с възпалителни заболявания на червата (болест на Крон, улцерозен колит). При пациент с локализиран пигментиран обрив (дерматит), гастроентерит (диария), или неврологични нарушения, включително отслабване на когнитивните способности (деменция), трябва да се мисли за възможна диагноза пелагра. Трябва да се започнат подходящи медицински грижи с добавяне на ниацин/никотинамид и да се обмисли намаляване на дозата или спиране на употребата на азатиоприн.

Инфекция с варицела зостер вирус (Varicella Zoster Virus – VZV; вж. и точка 4.8)

При пациенти, лекувани с имunosупресори, инфекциите, причинени от варицела зостер вирус (варицела и херпес зостер), може да протекат тежко. Особено внимание е необходимо по отношение на следното:

Преди започване приложението на имunosупресори лекуващият лекар трябва да провери дали пациентът има анамнеза за инфекции с VZV. За тази цел полезно би било извършването на серологично изследване по отношение на варицела зостер вирус, с което може да се установи дали пациентът е имал контакт с VZV в миналото. Пациентите без минала анамнеза за излагане на VZV трябва да избягват контакт с лица с варицела или херпес зостер. Ако пациентът бъде изложен на VZV, трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на развитието на варицела или херпес зостер и може да се обмисли пасивна имунизация със специфичен имуноглобулин срещу варицела зостер вирус.

В случай че пациентът е инфектиран с VZV, трябва да бъдат предприети съответни мерки, които може да включват противовирусна терапия и поддържащо лечение.

Прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ)

Има съобщения за ПМЛ (опортюнистична инфекция, причинена от вирус JC) при пациенти, приемащи азатиоприн заедно с други имunosупресивни средства.

Имunosупресивната терапия трябва да бъде спряна при първите признаци или симптоми, подсказващи за ПМЛ, и трябва да се предприемат подходящи изследвания за установяване на диагнозата (вж. точка 4.8).

Хепатит В (вж. точка 4.8)

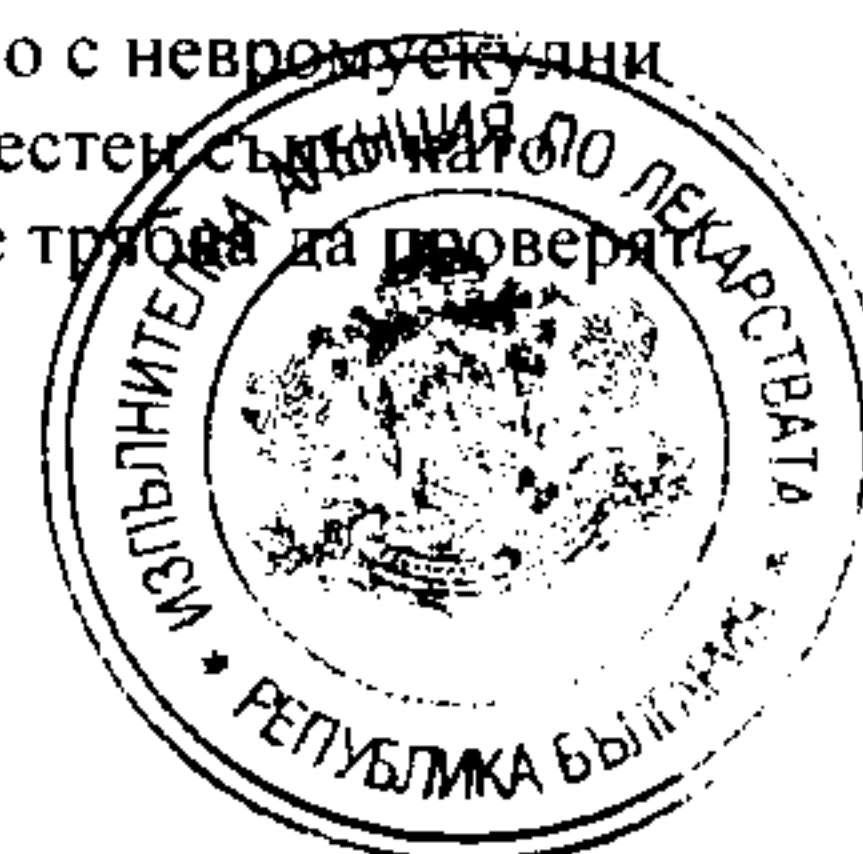
Носители на хепатит В (пациенти, които в продължение на повече от 6 месеца са с положителни резултати от изследвания за повърхностен антиген на хепатит В [HBsAg]) или пациенти с документирана предишна HBV инфекция, приемащи имunosупресивни средства, са изложени на риск от повторно активиране на репликацията на HBV с асимптоматични повишения на серумните нива на HBV ДНК и АлАТ. Може да се приложат местните указания, включително профилактично лечение с перорални лекарства срещу HBV.

Инхибитори на ксантинооксидазата

Ако едновременно с азатиоприн се прилагат алопуринол, оксипуринол и/или тиопуринол, дозировката на азатиоприн трябва да се намали до четвърт от първоначалната доза (вж. точка 4.2 и 4.5).

Невромускулни блокери

Необходимо е особено внимание, когато азатиоприн се прилага едновременно с невромускулни блокери като атракуриум, рокуроний, цисатракуриум или суксаметоний (известен също като сукцинилхолин) (вж. точка 4.5). Преди хирургическа намеса анестезиолозите трябва да проверят дали на пациентите им се прилага азатиоприн.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ваксини

Имуносупресивното действие на азатиоприн може да доведе до нетипичен и потенциално вреден отговор към живи ваксини. Затова се препоръчва пациентите да не се имунизират с живи ваксини, преди да са минали най-малко 3 месеца след края на лечението им с азатиоприн (вж. точка 4.4).

При приложение на убити ваксини е вероятен по-слаб имунен отговор и такъв действително е установен към ваксина срещу хепатит В при пациенти, които са на комбинирано лечение с азатиоприн и кортикостероиди.

Проведено малко клинично проучване показва, че при прием на стандартни терапевтични дози азатиоприн имунният отговор към поливалентна пневмококова ваксина, оценен въз основа на средната стойност на концентрацията на специфични антикапсулни антитела, не се повлиява неблагоприятно.

Ефекти на едновременно прилагани лекарства върху азатиоприн

- Рибавирин

Рибавирин инхибира ензима инозинмонофосфатдехидрогеназа (inosine monophosphate dehydrogenase – IMPDH), което води до понижено образуване на активните б-тиогуанинови нуклеотиди. Има съобщения за тежка миелосупресия след едновременно приложение на азатиоприн и рибавирин и по тази причина едновременна употреба на азатиоприн и рибавирин не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

- Цитостатици/миелосупресивни средства (вж. точка 4.4)

Когато е възможно, трябва да се избягва едновременно приложение с цитостатици или лекарства, които може да потиснат функцията на костния мозък, напр. пеницилинамин. Има противоречиви клинични съобщения за лекарствени взаимодействия между азатиоприн и триметоприм/сулфаметоксазол, които водят до тежки хематологични отклонения.

Има съобщения за случаи, предполагащи, че може да възникнат хематологични отклонения в резултат от едновременно приложение на азатиоприн и АСЕ-инхибитори.

Предполага се, че циметидин и индометацин може да имат миелосупресивни ефекти, които могат да се засилят при едновременно приложение на азатиоприн.

- Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други инхибитори на ксантинооксидазата

Активността на ксантинооксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до забавено превръщане на биологично активната б-тиоинозинова киселина в биологично неактивна б-тиопикочна киселина. При едновременно приложение на алопуринол, оксипуринол и/или тиопуринол с б-меркаптопурин или азатиоприн дозата на б-меркаптопурин и азатиоприна трябва да се намали до 25 % от обичайната доза (вж. точка 4.2).

Въз основа на неклинични данни други инхибитори на ксантинооксидазата, като фебузостат, могат да удължат действието на азатиоприн, което би могло да доведе до засилване на потискането на костния мозък. Съпътстващо приложение не се препоръчва, тъй като липсват достатъчно данни, за да се определи адекватно намаление на дозата азатиоприн.



- Производни на аминосалициловата киселина

Има *in vitro* и *in vivo* данни, че производни на аминосалициловата киселина (напр. олсалазин, мезалазин или сулфасалазин) инхибират ензима TPMT. По тази причина може да се обмисли използване на по-ниски дози азатиоприн при едновременна употреба с производни на аминосалициловата киселина (вж. точка 4.4).

- Метотрексат

Метотрексат 20 mg/m^2 , приложен перорално, повишава AUC на 6-меркаптопурин с около 31%, а метотрексат, приложен интравенозно (2 g/m^2 или 5 g/m^2), повишава AUC на 6-меркаптопурин съответно с 69% и 93%. По тази причина, когато азатиоприн се прилага едновременно с високи дози метотрексат, дозата трябва да се коригира, за да се поддържа подходящ брой на белите кръвни клетки.

- Инфликсимаб

Наблюдавано е взаимодействие между азатиоприн и инфликсимаб. Пациенти, чието лечение с азатиоприн продължава, са имали преходни повишения на нивата на 6-TGN (6-тиогуанинов нуклеотид, активен метаболит на азатиоприн) и понижение на средния брой левкоцити в началните седмици след инфузията на инфликсимаб, които след 3 месеца се връщат към предходните нива.

- Невромускулни блокери

Налице са клинични доказателства, че азатиоприн антагонизира действието на недеполяризиращите миорелаксанти. Експерименталните данни потвърждават, че азатиоприн реверсира невромускулната блокада, предизвикана от недеполяризиращи средства, и показват, че азатиоприн потенцира невромускулната блокада, предизвикана от деполяризиращи средства (вж. точка 4.4).

Ефект на азатиоприн върху други лекарства

- Антикоагуланти

Има съобщения за потискане на антикоагулантния ефект на варфарин и аценокумарол при едновременна употреба с азатиоприн; по тази причина може да са необходими по-високи дози антикоагуланти. Препоръчва се да се следят коагулационните показатели при едновременна употреба на антикоагуланти и азатиоприн.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Установено е значително трансплацентарно и трансамниотично предаване на азатиоприн и неговите метаболити от майката на плода.

ИМУРАН не трябва да се прилага при жени, които са бременни или има вероятност да забременеят в близко бъдеще, без внимателна преценка на потенциалните рискове спрямо потенциалните ползи.

Данните за тератогенния ефект на ИМУРАН при хора са нееднозначни. Както при прием на други цитостатици, се препоръчва да се прилагат подходящи контрацептивни мерки, ако някой от партньорите приема ИМУРАН.



Има съобщения за ретардация на вътреутробния растеж, преждевременно раждане и малко телесно тегло при раждане след експозиция на майката на азатиоприн, особено в комбинация с кортикостероиди. Има съобщения и за спонтанен аборт след експозиция на майката или бащата.

Левкопения и/или тромбоцитопения са съобщавани при част от новородените, чиито майки са приемали азатиоприн по време на бременността. Препоръчва се по-внимателно мониториране на хематологичните показатели по време на бременността.

Понякога във връзка с лечение с азатиоприн е съобщавана холестаза по време на бременност. Ранното диагностициране и прекратяване на приема на азатиоприн може да сведе до минимум въздействието върху плода. Въпреки това, ако се потвърди холестаза по време на бременност, е необходима внимателна преценка на ползата за майката и въздействието върху плода (вж. точка 4.4).

Кърмене

6-меркаптопурин е установен в коластрата и кърмата на жени, които са на лечение с азатиоприн. Препоръчително е майки, които приемат азатиоприн, да не кърмят.

Фертилитет

Специфичният ефект на лечението с азатиоприн върху фертилитета при хора не е известен, но има съобщения за оплождане/забременяване след лечение. Няколко проучвания съобщават, че азатиоприн в стандартни дози няма ефект върху мъжкия фертилитет (вж. точка 4.4).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на азатиоприн върху способността за шофиране или работа с машини. От фармакологичните свойства на продукта не може да се предскаже вреден ефект на лекарството върху тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определяне честотата на нежеланите реакции. Честотата на нежеланите реакции може да варира в зависимост от показанията, за които се прилага лекарственият продукт.

Нежеланите реакции са класифицирани по честота по следния начин:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$)

нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$)

редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$)

и много редки ($<1/10\ 000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	вирусни, гъбични и бактериални инфекции при трансплантирани пациенти, приемащи азатиоприн в комбинация с други имunosупресори



	Нечести	вирусни, гъбични и бактериални инфекции при другите групи пациенти
	Много редки	има съобщения за случаи на прогресираща многоогнищна левкоенцефалопатия (ПМЛ), причинена от вирус JC, след употреба на азатиоприн в комбинация с други имunosупресори (вж. точка 4.4)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Редки	неоплазми, включително лимфопролиферативни заболявания, карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Капоши и други) и карцином на шийката на матката <i>in situ</i> , остра миелоидна левкемия и миелодисплазия (вж. точка 4.4)
	Много редки	хепатоспленален Т-клетъчен лимфом
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	левкопения, потискане на костния мозък
	Чести	тромбоцитопения
	Нечести	анемия
	Редки	агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия, еритроидна хипоплазия
Нарушения на имунната система	Нечести	свръхчувствителност
	Много редки	синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота	пелагра (вж. точка 4.4)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	обратим пневмонит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	гадене
	Нечести	панкреатит
	Много редки	колит, дивертикулит и перфорация на червата при пациенти с трансплантация, тежка диария при пациенти с възпалително заболяване на червата
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	холестаза и холестаза по време на бременност
	Редки	животозастрашаващо чернодробно увреждане



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	алопеция
	С неизвестна честота	остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), реакция на фоточувствителност
Изследвания	С неизвестна честота	отклонения от нормата, установени при изследване на функцията на черния дроб

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции и инфестации

Пациентите, приемащи ИМУРАН като монотерапия или в комбинация с други имunosупресори, по-специално кортикостероиди, са показали повишена податливост на вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични форми на инфекция с VZV (варицела, херпес зостер) и с други причинители на инфекции (вж. точка 4.4).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Пациентите, които получават имunosупресивна терапия, включваща азатиоприн, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопрлиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Капоши и други) и карцином *in situ* на шийката на матката. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресията може да доведе до частично обратно развитие на лимфопрлиферативното заболяване.

Има редки съобщения за остра миелоидна левкемия и миелодисплазия (в някои случаи свързани с хромозомни аномалии).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Терапевтичната употреба на ИМУРАН може да бъде свързана със зависима от дозата, в общия случай обратима, миелосупресия, най-често проявяваща се като левкопения, но в някои случаи като анемия и тромбоцитопения и рядко като агранулоцитоза, панцитопения и апластична анемия. Тези реакции се проявяват по-специално при пациенти, предразположени към миелотоксичност като тези с дефицит на ТРМТ и бъбречна или чернодробна недостатъчност, както и при пациенти, на които дозата ИМУРАН не е намалена при едновременна употреба с алопуринол.

Има случаи на обратимо, зависимо от дозата повишаване на средния обем и на средното хемоглобиново съдържание на еритроцитите в резултат от терапията с ИМУРАН. Установени са и мегалобластни промени в костния мозък, но случаите на тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия са редки.

Нарушения на имунната система

Понякога са описвани различни клинични синдроми с характер на идиосинкратични прояви на свръхчувствителност след приложение на ИМУРАН. Симптомите включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, фебрилитет, тръпки, екзантем, обриви, еритема нодозум, васкулит, миалгия, артралгия, хипотония, увредена бъбречна функция, увредена чернодробна функция и холестаза (вж. "Хепатобилиарни нарушения").

В много случаи повторно развитие на симптомите при последващ прием е потвърдило връзката с приема на ИМУРАН.

В повечето случаи след незабавно спиране на приема на азатиоприн и при необходимост интравенозно приложение на разтвори за поддържане на кръвообращението се установява



подобряване на състоянието.

Наличието на други заболявания е допринесло за много редките случаи на летален изход.

При проявена свръхчувствителност към ИМУРАН за всеки индивидуален случай трябва да се прецени необходимостта от продължаване на терапията с продукта.

Стомашно-чревни нарушения

Някои пациенти имат гадене при първия прием на азатиоприн. При перорално приложение гаденето изглежда се овладява с вземане на таблетките след хранене. Приложението на таблетките азатиоприн след хранене обаче може да намали абсорбцията, затова при този начин на прилагане трябва да се има предвид необходимост от мониториране за терапевтичната ефикасност (вж. точка 5.2).

Описани са тежки усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата при имunosупресивна терапия на пациенти с трансплантация. Не е установена точната етиология, като тези реакции може да се дължат и на високите дози кортикостероиди. При лечение на възпалително заболяване на червата с ИМУРАН е съобщавана тежка диария, появяваща се отново при възобновяване на приема на лекарството. При тези пациенти трябва да се има предвид възможността обострянето на симптомите да е свързано с употребата на лекарствения продукт.

При малка част от пациентите, които приемат ИМУРАН, обикновено при такива с трансплантиран бъбрек или при такива с възпалително заболяване на червата, е съобщаван панкреатит. Като причина за развитие на панкреатит трудно може да се определи приемът на един продукт, въпреки че появата на симптомите отново при повторен прием на продукта насочва към връзка с приема на ИМУРАН.

Хепатобилиарни нарушения

Понякога се съобщават случаи на развитие на холестаза и влошаване на чернодробната функция в резултат от приема на ИМУРАН, които обикновено са обратими при спиране на приема. Те могат да са съпроводени от симптоматика на реакция на свръхчувствителност (вж. „Нарушения на имунната система“).

Има редки съобщения за животозастрашаващо чернодробно увреждане, свързано с продължително приложение на азатиоприн, предимно при пациенти с трансплантация. Хистологичните находки включват синусоидна дилатация, чернодробна пелиоза, венооклузивна болест и нодуларна регенеративна хиперплазия. В някои случаи при спиране на приема на азатиоприн се установява временно или трайно подобрене на симптомите и хистологичната картина на черния дроб.

Изследвания

С неизвестна честота: абнормни функционални чернодробни изследвания.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Описани са случаи на алоpecia при пациенти, лекувани с азатиоприн и други имunosупресори. В повечето случаи това състояние се подобрява, независимо от продължаването на терапията. Връзката между приема на азатиоприн и развитието на алоpecia е несигурна.

С неизвестна честота: синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза), реакция на фоточувствителност.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Основните симптоми при предозиране с ИМУРАН са необясними прояви на възпаление/инфекция, улцерации на лигавицата на гърлото, кръвонасядания и кръвене. Те възникват в резултат на миелосупресия, която може да достигне максимума си след 9-14 дни. Тези признаци е по-вероятно да се проявят при систематично предозиране, отколкото при еднократен прием на много висока доза. Съобщено е предозиране при еднократен перорален прием на 7,5 g азатиоприн. Незабавните токсични ефекти в този случай са гадене, повръщане и диария, като по-късно са настъпили слабо проявена левкопения и леки нарушения на чернодробната функция. Възстановяването на пациента е преминало без усложнения.

Лечение

Тъй като не съществува специфичен антидот, броят на кръвните елементи трябва да се проследява внимателно и, ако е необходимо, да се приложат общи поддържащи мерки, заедно с подходяща хемотрансфузия. Активните мерки (като употреба на активен въглен) може да се окажат без ефект при предозиране на азатиоприн, освен ако са предприети до 60 минути от самото поглъщане.

По-нататъшното поведение трябва да е в зависимост от клиничната необходимост или според препоръките на националния център по токсикология, където има такъв.

Не е установен ефектът на диализата при предозиране на ИМУРАН, въпреки че азатиоприн може отчасти да бъде отстранен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ СРЕДСТВА
– Имуносупресори – Други имуносупресори, АТС код: L04AX01

Механизъм на действие

Азатиоприн е предшественик на 6-меркаптопурин (6-MP). 6-MP не е активен, но действа като пуринов антагонист, като за осъществяване на имуносупресивния му ефект е необходимо проникването му в клетките и интрацелуларен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди (TGN). TGN и другите метаболити (напр. 6-метилмеркаптопуринови рибонуклеотиди) инхибират синтезата *de novo* на пурины и взаимното превръщане на пуриновите нуклеотиди. TGN се включват и в нуклеиновите киселини и това допринася за имуносупресивния ефект на лекарството. Другите потенциални механизми на азатиоприн включват инхибиране на първоначалната пътищата за биосинтеза на нуклеинови киселини, като по този начин се ограничават пролиферацията на клетките, участващи в определянето и активирането на имунния отговор.



Като се имат предвид описаните механизми на действие, терапевтичният ефект на ИМУРАН може да се прояви след няколко седмици или месеца.

Активността на метилнитроимидазоловия остатък, който е метаболит на азатиоприн, но не 6-MP, не е ясно установена. Въпреки това в някои системи явно причинява промяна в активността на азатиоприн в сравнение с тази на 6-MP.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на азатиоприн е непълна и доста варира. Средната (в скоби е посочен диапазонът) абсолютна бионаличност на 6-MP след прилагане на 50 mg азатиоприн е 47% (27% – 80%). Степента на абсорбция на азатиоприн е сходна в различните отдели на храносмилателната система, включително стомаха, йеюнума и цекума, а степента на абсорбция на 6-MP след приложение на азатиоприн е вариабилна и се различава между местата на абсорбция, като най-голяма е абсорбцията в йеюнума, следвана от тази в стомаха и цекума.

Въпреки че няма проучвания за ефекта на храната с азатиоприн, има проведени фармакокинетични проучвания с 6-MP, които са релевантни и за азатиоприн. Средната относителна бионаличност на 6-MP е приблизително с 26% по-ниска след прилагане заедно с храна и мляко, в сравнение с прием на гладно сутрин. 6-MP не е стабилен в мляко поради наличието на ксантиноксидаза (30% разграждане в рамките на 30 минути). Азатиоприн трябва да се приема поне 1 час преди или 3 часа след прием на храна или мляко (вж. точка 4.2).

Разпределение

Обемът на разпределение при достигане на стационарно състояние ($V_{d,ss}$) на азатиоприн не е известен. Средният (\pm SD) привиден $V_{d,ss}$ на 6-MP е 0,9 (\pm 0,8) l/kg, въпреки че тази стойност може да е по-ниска от действителната, тъй като 6-MP се разгражда в целия организъм (а не само в черния дроб).

Приблизително 30% от азатиоприн е свързан с белтък.

Концентрациите на 6-MP в цереброспиналната течност (ликвор) след интравенозно или перорално приложение на 6-MP са ниски или пренебрежими.

Биотрансформация

Азатиоприн се разгражда бързо *in vivo* от глутатион-трансфераза до 6-MP и метилнитроимидазолов остатък. 6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани и до голяма степен се метаболизира по множество многоетапни пътища до активни и неактивни метаболити, без да доминира един определен ензим. Поради комплексния метаболизъм, инхибирането на един ензим не обяснява всички случаи на липса на ефикасност и/или изразена миелосупресия. Преобладаващите ензими, отговорни за метаболизма на 6-MP или производните му метаболити, са: полиморфният ензим тиопурин-S-метилтрансфераза (TPMT) (вж. точка 4.4), ксантиноксидаза (вж. точка 4.5), инозинмонофосфатдехидрогеназа (IMPDH) (вж. точка 4.5) и хипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HPRF). Други ензими, участващи в образуването на активни и неактивни метаболити, са: гуанозинмонофосфатсинтетаза (GMPS, която образува TGN) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ITPase). Самият азатиоприн също се метаболизира от алдехидоксидаза до получаване на 8-хидроксиазатиоприн, който може да е активен. Има и множество неактивни метаболити, образувани по други пътища.

Има данни, че въз основа на полиморфните форми на гените, кодиращи различните ензими в генетични системи, участващи в метаболизма на азатиоприн, може да се предсказват нежелани лекарствени реакции при лечението с азатиоприн.



Тиопурин-S-метилтрансфераза (TPMT)

Концентрацията на тиогуаниновите нуклеотиди, образувани от 6-MP, в еритроцитите, е обратнопропорционална на активността на TPMT, като по-високите концентрации на тиогуаниновите нуклеотиди водят до по-голям спад в броя на белите кръвни клетки и неутрофилите. При лица с дефицит на TPMT се получават много високи концентрации на цитотоксични тиогуанинови нуклеотиди.

Изследвания на генотипа могат да определят типа алели на даден пациент. В настоящия момент при около 95% от всички индивиди с понижена активност на TPMT тя се дължи на някой от следните 3 алела – TPMT*2, TPMT*3A и TPMT*3C. При приблизително 0,3% (1:300) от пациентите и двата алела на гена за TPMT са нефункционални (хомозиготен дефицит) и тези пациенти са с ниска или неоткриваема активност на ензима. Приблизително 10% от пациентите имат един нефункционален алел за TPMT (хетерозиготни), което води до ниска или средна активност на TPMT, а 90% от хората имат нормална активност на TPMT с два функционални алела. Възможно е да има и група от приблизително 2%, които имат много висока активност на TPMT. Фенотипни тестове определят нивото на тиопуриновите нуклеотиди или активността на TPMT в еритроцитите и също могат да бъдат информативни (вж. точка 4.4).

Елиминиране

След перорално приложение на 100 mg ³⁵S-азатиоприн, 50% от радиоактивността се екскретира в урината за 24 часа и 12% в изпражненията след 48 часа. В урината основното вещество е неактивният оксидиран метаболит тиопикочна киселина. По-малко от 2% се екскретират в урината като азатиоприн или 6-MP. Азатиоприн има висок коефициент на елиминиране с общ клирънс над 3 l/min при здрави доброволци. Няма данни за бъбречния клирънс или полуживота на азатиоприн. Бъбречният клирънс на 6-MP и полуживотът на 6-MP са съответно 191 ml/min/m² и 0,9 часа.

Меркаптопурин – метаболит на азатиоприн, е установен в коластрата и млякото на жени, подложени на лечение с азатиоприн.

Специални популации пациенти

Пациенти в старческа възраст

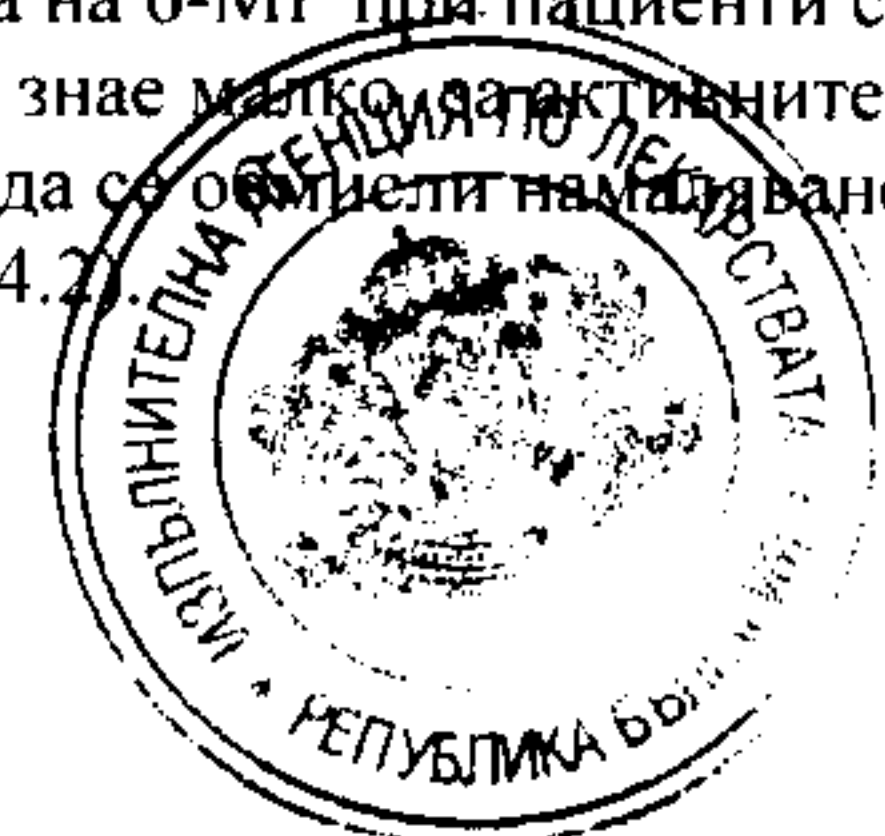
Не са провеждани специални проучвания при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2).

Деца с наднормено тегло

При едно клинично проучване в САЩ 18 деца (на възраст 3 до 14 години) са били разпределени по равно в две групи; със съотношение на тегло към ръст над или под 75-ти перцентил. Всяко дете е било на поддържащо лечение с 6-MP и дозата е била изчислена на база на тяхната телесна повърхност. Средната AUC_{0-∞} за 6-MP в групата над 75-ти перцентил е била 2,4 пъти по-ниска от тази за групата под 75-ти перцентил. По тази причина при децата с наднормено тегло може да са необходими дози в горната част на дозовия диапазон и по тази причина се препоръчва внимателно проследяване на отговора на лечението (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Проучванията с азатиоприн не показват разлика във фармакокинетиката на 6-MP при пациенти с уремия в сравнение с пациенти с бъбречна трансплантация. Тъй като се знае малко за активните метаболити на азатиоприн при пациенти с бъбречно увреждане, трябва да се обърне внимание на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).



Азатиоприн и/или неговите метаболити се елиминират чрез хемодиализа, като приблизително 45% от радиоактивните метаболити са били елиминирани при диализа с продължителност 8 часа.

Чернодробно увреждане

Проучване с азатиоприн е проведено при три групи пациенти след бъбречна трансплантация: без чернодробно заболяване, с чернодробно увреждане (но не цироза) и с чернодробно увреждане и цироза. Проучването показва, че експозицията на 6-меркаптопурин е 1,6 пъти по-висока при пациенти с чернодробно увреждане (но не цироза) и 6 пъти по-висока при пациенти с чернодробно увреждане и цироза в сравнение с пациенти без чернодробно увреждане. По тази причина трябва да се обмисли намаляване на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

В редица *in vitro* и *in vivo* анализи за генотоксичност е установено, че азатиоприн е мутагенен.

Канцерогенност

Дългосрочни изпитвания на канцерогенността на азатиоприн показват повишена честота на лимфосаркоми, както и на епителни тумори и карциноми съответно при мишки и плъхове, при дозировки до два пъти по-високи от терапевтичната доза за хора и при по-ниски дозировки при имунокомпрометирани мишки.

Репродуктивна токсичност

При проведени изпитвания при бременни плъхове, мишки и зайци с приложение на азатиоприн 5-15 mg/kg т.м. дневно през периода на органогенезата се установяват фетални аномалии, проявени в различна степен.

Установени са тератогенни ефекти при зайци при прием на 10 mg/kg т.м. дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Прежелатинизирано нишесте
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол 400

6.2. Несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

5 години.



6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С. Блистерът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Вторична опаковка – картонена кутия.

Първична опаковка – блистери PVC/Al фолио.

Количество в една опаковка – 100 филмирани таблетки (4 блистера по 25 таблетки).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за работа с таблетките

Препоръчва се да се спазват определените мерки за безопасност при работа с цитотоксични вещества.

Няма установен риск при работа с филмираните таблетки ИМУРАН, ако филмовото покритие е със запазена цялост. Да не се нарушава целостта на филмираните таблетки!

Препоръки при унищожаване

Таблетките ИМУРАН да се унищожават според разпоредбите за унищожаване на токсични вещества.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20020842

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 декември 1971 г.

Дата на последно подновяване: 06 декември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

