

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

卷之三

86

13.08.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИМУРАН 50 mg филмиранi 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: лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

ИМУРАН в комбинация с кортикоиди и/или други имуносупресивни 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 кортикоиди 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 кортикоステроиди, при пациенти с непоносимост към кортикоステроиди или при рефрактерно на обичайното лечение заболяване.

При приложение на ИМУРАН самостоятелно или по-често в комбинация с кортикоステроиди 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;
 - автоимуна хемолитична анемия;



- хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпурা;
- релапсиращо-ремитентна мултиплена 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.

Приложение при възрастни

Дозировка след трансплантация - възрастни

В зависимост от типа на имуносупресивната 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 рисък от отхвърляне на трансплантирания орган, дори при необходимост от прием на ниски дози, поддържащо лечение с ИМУРАН трябва да се прилага неопределено време.

Дозировка при мултиплена склероза

Препоръчаната дозировка за лечение на релапсираща ремитентна мултиплена склероза е 2-3 mg/kg т.м. дневно. За да бъде лечението ефикасно, може да се наложи то да продължи повече от една година. Контролът на прогресията на заболяването може да не е очевиден и до 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 промяната на състоянието (може да се прояви след седмици или месеци) и хематологичната поносимост.

При установена промяна на състоянието в резултат от терапията поддържащата доза може да се намали до най-ниското ниво, необходимо за поддържане на това състояние. Ако в продължение на три месеца не настъпи подобрене в състоянието на пациента, трябва да се обсъди прекъсване на лечението с ИМУРАН.

Въпреки това, при пациенти с възпалително заболяване на червата, лекарството трябва да се прилага най-малко 12 месеца, като промяна в клиничното състояние не се очаква по-рано от 3-4 месеца от началото на терапията.

В зависимост от състоянието 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

Вж. Дозировка при възрастни след трансплантация.

Дозировка при мултиплена склероза

Мултиплена 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 могат да имат нужда от дози в горната граница на дозовия интервал 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 бъбрената 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

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

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Когато инхибиторите на ксантиноксидазата, като алопуринол, се прилагат едновременно с азатиоприн е от голямо значение да се прилага само 25 % от обичайната доза на азатиоприн, понеже алопуринол намалява степента на кatabолизирането 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 рисък за тежки токсични прояви от азатиоприн в конвенционалните му дози и обикновено при тях се налага значително намаляване на дозата. Не е определена оптималната начална доза за пациенти с подобен хомозиготен дефицит (вж. точка 4.4. и точка 5.2).

Повечето пациенти, които са хетерозиготи по отношение на TPMT-недостатъчност, могат да носят препоръчителните 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 рисък от тежка токсичност от 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). 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 и/или



към някоя от останалите съставки на лекарствения продукт. Установена свръхчувствителност към 6-меркаптопурин (6-MP) трябва да даде сигнал на предписващия лекар за възможна чувствителност към ИМУРАН.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Имунизирането с ваксина с живи организми би могло да предизвика инфекция при имунокомпрометирани приемници. Поради тази причина се препоръчва пациентите да не се имунизират с живи организми най-малко 3 месеца след края на тяхното лечение с азатиоприн (вж. точка 4.5).

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

Лактоза монохидрат

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

Мониториране

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 мониторира 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 може да се изследват по-често. Честотата на изследванията на пълната кръвната картина може да се намали в течение на лечението, но се предлага пълна кръвна картина да се прави всеки месец, но не по-рядко от веднъж на три месеца.

При първите признания на патологично спадане на броя на кръвните елементи лечението трябва да се преустанови незабавно, понеже е възможно левкоцитите и тромбоцитите да продължат да спадат и след спирането на лечението.

Пациентите, приемащи ИМУРАН, трябва незабавно да уведомят лекувания лекар при развитие на инфекции, внезапна поява на кръвонасядания, кървене или други признания 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 проследяват функционалните показатели за чернодробната функция. По-често проследяване може да се препоръча при пациенти с вече налично чернодробно заболяване или такива, получаващи други потенциално хепатотоксични терапии. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да спре приема на азатиоприн, ако се появи жълтеница.

Тиопуринметилтрансфераза

При някои пациенти има наследствен дефицит на ензима тиопуринметилтрансфераза (TPMT). Тези лица могат да проявяват повишена чувствителност към миелосупресивния ефект на азатиоприн и склонност към бързо развитие на костномозъчна супресия 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 6-меркаптопурин (активен метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитостатики също е възможна връзка между понижената активност на TPMT и вторични левкови и миелодисплазия (вж. точка 4.8). Може да бъде направено лабораторно изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима TPMT. Установено е обаче, че с това изследване не могат да бъдат открити всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Ето защо 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 мутиран ген NUDT15 има повишена рискова за тежка токсичност от азатиоприн, като ранна левкопения и алопеция, при лечение с конвенционални дози тиопурин. При тях обикновено е необходимо намаляване на дозата, особено ако са с хомозиготен вариант на NUDT15 (вж. точка 4.2). По отношение на честотата на NUDT15 с.415C>T има етническа вариабилност приблизително 10 % при източноазиати, 4 % при латиноамериканци, 0,2 % при европейци и 0 % при африканци. При всички случаи е необходимо внимателно проследяване на броя кръвни клетки.

Свръхчувствителност

На пациенти, за които се подозира, че преди са имали реакция на свръхчувствителност към 6-меркаптопурин, не трябва да се препоръчва да приемат неговото про-лекарство азатиоприн, и обратно, освен ако с алергологични тестове при пациента е било потвърдено, че има свръхчувствителност към причиняващото я лекарство, и има отрицателни резултати от тестовете за другото лекарство.

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. По тази причина, при този тип пациенти не се препоръчва приложение на ИМУРАН.

Мутагенност

Хромозомни aberrации се установяват при мъже и жени при прием на ИМУРАН. Трудно може да се определи влиянието на ИМУРАН за развитие на тези аномалии.

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

Синергичен кластогенен ефект се установява за азатиоприн и дълговълнови ултравиолетови лъчи при лечение на различни заболявания с азатиоприн.

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 и приложение



на ИМУРАН се придвижава от повишаване на фертилитета при мъже и жени реципиенти на транспланция (вж. точка 4.6).

Мутагенност и канцерогенност (вж. точка 4.8)

Пациентите, които получават имуносупресивна терапия, включваща азатиоприн, са изложени на повишен рисков от развитие на лимфопролиферативни заболявания и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Капоши и други) и *in situ* карцином на щийката на матката. Повишеният рисков изглежда е свързан със степента и продължителността на имуносупресия. Съобщава се, че преустановяването на имуносупресивната терапия 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 лимфопролиферативни заболявания, за някои от които се съобщава фатален изход. Комбинацията от няколко имуносупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Епшайн-Бар вируса (EBV).

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

Пациентите, на които се прилагат няколко имуносупресори, може да са изложени на рисков от свръхимуносупресия, поради тази причина подобно лечение трябва да се провежда с най-ниската ефективна дозировка. Както обикновено, при пациентите с повишен рисков от развитие на кожен рак 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. също точка 4.8).

Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е известно животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при пациенти с автоимунни заболявания, по-специално при възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), и е възможно да има повищена предразположеност към развитието му при употребата на азатиоприн. Ако се развие или ако се подозира MAS, трябва да се направи оценка и да се започне лечението колкото е възможно по-рано, като лечението с азатиоприн трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за появя на симптоми на инфекция с EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като се знае, че те отключват MAS.

Инфекция с варицела зостер вирус (Varicella Zoster Virus – VZV; вж. също точка 4.8)
При пациенти, лекувани с имуносупресори, 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 имуносупресори 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 избегват 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 инфициран с VZV, трябва да бъдат предприети съответни мерки, които могат да включват противовирусна терапия и поддържащо лечение.



Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

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

Имуносупресивната терапия трябва да бъде спряна при първите 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 с положителен повърхностен антиген на хепатит В [HBsAg] в продължение на повече от 6 месеца) или пациенти с документирана предишна HBV инфекция, приемащи имуносупресивни средства, са изложени на рисък 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 анти-HBV агенти.

Инхибитори на ксантиноксидаза

Ако едновременно с азатиоприн се дават 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

Имуносупресивната активност на азатиоприн може да доведе до нетипичен и потенциално неблагоприятен отговор към живи ваксини. Поради тази причина се препоръчва пациентите да не се имунизират с живи ваксини най-малко 3 месеца след края на тяхното лечение с азатиоприн (вж. точка 4.4).

При приложение на убити ваксини е възможен по-слаб имунен отговор и подобен отговор е описан към ваксина за хепатит В при пациенти, които са на комбинирано лечение с азатиоприн и кортикоステроиди.

В проведено малко клинично изпитване е установено, че при прием на стандартни терапевтични дози азатиоприн имунният отговор към поливалентната пневмококова ваксина не се променя неблагоприятно. Това се установява при определяне средните стойности на концентрация на специфични анти capsularи антитела.

Ефекти от едновременно приеманите лекарства върху азатиоприн

- Рибавирин

Рибавирин инхибира ензима инозин монофосфат дехидрогеназа (inosine monophosphate dehydrogenase - IMPDH), което води до по-ниска продукция на активните 6-тиогванин нуклеотиди. Има съобщения за тежка мислосупресия след едновременно приложение на азатиоприн и рибавирин и по тази причина едновременното приложение 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 могат 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 описани случаи, показващи, че хематологичните отклонения могат да се развият в резултат от едновременно приложение на азатиоприн и ACE-инхибитори.

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

- Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол и други ксантиноксидазни инхибитори

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до забавено превръщане на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в биологично неактивна 6-тиопикочна киселина. При едновременно приложение на алопуринол, оксипуринол и/или тиопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн, дозата на 6-меркаптопурина и азатиоприна трябва да се намалят до 25 % от обичайната доза (вж. точка 4.2).

Въз основа на неклинични данни други ксантиноксидазни инхибитори, като фебуксостат, 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.

- Аминосалицилова киселина

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

- Метотрексат

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

- Инфликсимаб

Наблюдавано е взаимодействие между азатиоприн и инфликсимаб. Пациентите, продължаващи лечението си с азатиоприн, са имали преходни повишения на нивата на 6-TGN (6-тиогуанин нуклеотид, активен метаболит на азатиоприн) и понижаване на средния брой левкоцити в началните седмици след инфузията на инфликсимаб, които се връщат към предходните нива след 3 месеца.

- 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.



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 едновременно приложение с азатиоприн; по тази причина може да са необходими по-високи дози антикоагуланти. Препоръчва се да се следят коагулационните показатели при едновременно приложение 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 на жени, които са бременни или има вероятност да забременеят в близко бъдеще, без внимателна преценка на потенциалните рискове спрямо потенциалните ползи.

Данните за тератогения ефект на ИМУРАН при човека са нееднозначни. Както при прием на други цитостатики 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 към азатиоприн, особено в комбинация с кортикоステроиди. Има съобщения и за спонтанен аборт след експозиция на майката или башата.

Левкопения и/или тромбоцитопения се описват при част от новородените, чиито майки са приемали азатиоприн по време на цялата бременност. Препоръчва се завишено внимание при мониторирането на хематологичните показатели по време на бременността.

Кърмене

6-меркаптопурин е идентифициран в коластрата и кърмата на жени, лекувани 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 някакъв вреден ефект на лекарството върху тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определено



честотата на нежеланите реакции. Нежеланите реакции може да варират в зависимост от показанията, за които се прилага лекарственият продукт.

Нежеланите реакции се класифицират 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		Нежелани реакции
Инфекции и инфекции	Много чести	Вирусни, гъбични и бактериални инфекции при трансплантиирани пациенти, приемащи азатиоприн в комбинация с други имуносупресори
	Нечести	Вирусни, гъбични и бактериални инфекции при останалите групи пациенти
	Много редки	Има съобщения за случаи на ПМЛ, причинена от вирус JC, след употреба на азатиоприн в комбинация с други имуносупресори (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 левкоза и миелодисплазия (вж. точка 4.4)
	Много редки	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения
	Чести	Тромбоцитопения
	Нечести	Анемия
	Редки	Агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия, костномозъчна недостатъчност
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
	Много редки	Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична еритемална некролиза
Респираторни, гръденни и медиастинални нарушения	Много редки	Обратим пневмония



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
	Редки	Жivotозастрашаващо чернодробно увреждане
Изследвания	С неизвестна честота	Абнормни функционални чернодробни изследвания
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Алопеция
	С неизвестна честота	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), реакция на фоточувствителност

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции и инфекции

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

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

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 *in situ* карцином на шийката на матката. Повишилият рисък изглежда е свързан със степента и продължителността на имуносупресия. Съобщава се, че преустановяването на имуносупресивната терапия може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Има редки съобщения за остра миелоидна левкоза 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 костномозъчна супресия, най-често с прояви на левкопения, в някои случаи с анемия и тромбоцитопения и, рядко, с 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 едновременен прием с алопуринол.

Описва се обратимо, зависимо от дозата повишение на средния обем и на средното хемоглобиново съдържание в еритроцитите в резултат от терапията с ИМУРАН. Установени са ~~длъгомъжни~~ промени в костния мозък, въпреки това случаите на тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия са редки.



Нарушения на имунната система

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

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

В повечето случаи след незабавно спиране на приема на азатиоприн и интравенозно приложение на разтвори, при необходимост, 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 пероралната абсорбция, така че при този начин трябва да се обсъди мониториране за терапевтичната ефикасност (вж. точка 5.2).

Описват се тежки усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата при имуносупресивна терапия на пациенти с трансплантиране. Не е установена точната етиология, като тези реакции може да се дължат и на високите дози кортикоステроиди. При лечение на възпалително заболяване на червата с ИМУРАН се описва тежка диария, появяваща се отново при повторно излагане 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 бъбрец или при такива с възпалително заболяване на червата, се описва развитие на панкреатит. Като причина за развитие на панкреатит трудно може да се определи приемът на един продукт, въпреки това появата на симптомите отново при повторен прием на продукта насочва към зависимост от приема на ИМУРАН.

Хепатобилиарни нарушения

Рядко се описват 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 увреждане на чернодробната функция, асоциирано с продължителното приложение на азатиоприн, предимно у пациенти с трансплантиране. 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 трябва 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 няколко случая на алопеция при пациенти, лекувани с азатиоприн и други имуносупресори. В повечето случаи това състояние се подобрява, независимо от продължаването на терапията. Връзката между приема на азатиоприн и развитието на алопеция 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/рисък 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, улцерации на лигавицата на гърлото, кръвонасядания и кървене. Те възникват в резултат на костномозъчна супресия, като най-силно са проявени след 9-14 дни. Тези признания се проявяват по-често при систематично предозиране, като не се очакват при единократен прием на много висока доза. Описано е предозиране при единократен перорален прием на 7,5 g азатиоприн. В резултат се развиват реакции на токсичност като гадене, повъръщане и диария, като по-късно се развиват слабо проявена левкопения и слаби нарушения на чернодробната функция. Възстановяването е без усложнения за организма.

Лечение

Понеже 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 не са предприети в рамките на 60 минути от самото погълдане.

По-нататъшното поведение трябва да е в зависимост от клиничните показания 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 да бъде отчасти отстранен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ СРЕДСТВА
Имуносупресанти – Други имуносупресанти, ATC код: L04AX01



Механизъм на действие

Азатиоприн е про-лекарство на 6-меркаптопурин (6-MP). 6-MP не е активен, но действа като пуринов антагонист и има нужда от клетъчно каптиране и интрацелуларен анаболизъм до тиогуанинови нуклеотиди (TGN) за имуносупресия. TGN и другите метаболити (напр. 6-метилмеркаптопуринови рибонуклеотиди) инхибират *de novo* синтезата на пурини и взаимното превръщане на пуриновите нуклеотиди. TGN се включват и в нуклеинови киселини и това спомага за имуносупресивния ефект на лекарството. Другите потенциални механизми на азатиоприн включват инхибиране на много от пътищата за биосинтеза на нуклеинова киселина, като по този начин се ограничава пролиферацията на клетките, участващи в разпознаването на антигените 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 метилнитроимидалозия 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 за 6-MP.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на азатиоприн е непълна и доста различна. Средната (интервал) абсолютна бионаличност на 6-MP след прилагане на азатиоприн 50 mg е 47% (27 – 80%). Степента на абсорбция на азатиоприн е сходна в различните отдели на храносмилателната система, включително стомаха, тънкото черво и цекума. Степента на абсорбция на 6-MP, обаче, след приложение на азатиоприн е вариабилна и се различава между местата на абсорбция, като най-голяма е абсорбцията в тънкото черво, 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 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% разпад в рамките на 30 минути) (вж. точка 5.2). Азатиоприн трябва да се прилага поне 1 час преди или 3 часа след прием на храна или мляко (вж. точка 4.2).

Разпределение

Обемът на разпределение при достигане на равновесно състояние (V_{dss}) на азатиоприн не е известен. Средният (\pm CO) видим V_{dss} на 6-MP е 0,9 (\pm 0,8) l/kg, въпреки че това може да бъде подценено, понеже 6-MP се отделя от целия организъм (и не само от черния дроб).

Приблизително 30% от азатиоприн е свързан с белтък.

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

Биотрансформация

Азатиоприн се разгражда бързо *in vivo* от глутатион-трансферазата до 6-MP и метилнитроимидалозия 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 и точка 5.2), инозинмонофосфатдехидрогеназа (IMPDH) (вж. точка 4.5) и хипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза (HPRT). Ензимите, допълнително включени в образуването на активни и неактивни метаболити, са: гуанозинмонофосфатсингтетаза (GMPS, която образува TGN) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ITPase). Самият азатиоприн също се метаболизира от алдехидоксидаза до получаване на 8-хидроксиазатиоприн, който може да бъде активен. Има и множество неактивни метаболити, образувани по други пътища.

Има данни, че полиморфизмът на гените, кодиращи различните ензимни системи, включени в метаболизма на азатиоприн, може да предскаже нежелани лекарствени реакции при лечението с азатиоприн.

Тиопурин-S-метилтрансфераза (TPMT)

Активността на TPMT е обратно свързана с 6-MP концентрацията на тиогуаниновите нуклеотиди, получена в еритроцитите, като по-високите концентрации на тиогуаниновите нуклеотиди водят до по-голям спад в броя на белите кръвни клетки и неутрофилите. Индивидите с дефицит на TPMT развиват много високи цитотоксични концентрации на тиогуаниновите нуклеотиди.

Изследвания на генотипа могат да определят типа алели на даден пациент. В настоящия момент на 3 алела — TPMT*2, TPMT*3A и TPMT*3C — се падат около 95% от всички индивиди с понижена активност на TPMT. Приблизително 0,3% (1:300) от пациентите имат два нефункциониращи алела (хомозиготен дефицит) на гена за TPMT и имат ниска или недоловима ензимна активност. Приблизително 10% от пациентите имат един нефункциониращ алел за TPMT (хетерозиготи), което води до ниска или средна активност на TPMT и 90% от индивидите имат нормална активност на TPMT с два функциониращи алела. Възможно е да има и група от приблизително 2%, които имат много висока TPMT активност. Фенотипните тестове определят нивото на тиопуриновите нуклеотиди или активността на TPMT в еритроцити и също могат да бъдат информативни (вж. точка 4.4).

Елиминиране

След перорално приложение на 100 mg ^{35}S -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 дял на отделяне с общ клирънс над 3 l/min при здрави доброволци. Няма данни за реналния 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 персентил. 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 персентил е била 2,4 пъти по-ниска от тази за групата под 75-ти персентил. По тази причина, децата, които са с наднормено тегло, могат да имат нужда от дози в горната граница на дозовия интервал 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. Понеже малко е известно за активните метаболити на азатиоприн в ситуация на бъбречно увреждане, трябва да се обмисли намаляване 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 се елиминират 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 да се намали дозата при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагеност

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

Канцерогенност

Дългосрочни изпитвания на канцерогенността на азатиоприн показват повишено разпространение на лимфосаркоми, както и на епителни тумори и карциноми при мишки и плъхове, съответно при дозировки до двойно на терапевтичната доза при човека и при по-ниски дозировки при мишки с нарушена имунна реакция.

Репродуктивна токсичност

При проведени изпитвания на 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.

Установяват се тератогенни ефекти при зайци при прием на 10 mg/kg т.м. дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактозаmonoхидрат

Царевично нищесте

Прежелатинизирано нищесте

Стеаринова киселина

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрол 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°C.

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 x 25 таблетки).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за работа с таблетки

Препоръчва се да се спазват определените мерки за безопасност при работа с токсични вещества.
Няма установен риск при работа с филмированите таблетки ИМУРАН при запазено филмово покритие. Да не се нарушава целостта на филмированите таблетки!

Препоръки при унищожаване

Таблетките ИМУРАН да се унищожават според препоръките 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

Рег. № 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.

9. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2021

