

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 g филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойноизтъкнали, 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 еритематозес;
- дерматомиозит и полимиозит;
- автоимунен хроничен активен хепатит;
- пемфигус вулгарис;
- възлест полиартериит;
- автоимунна хемолитична анемия;
- хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпура;
- релапсиращо-ремитентна мултипла склероза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВА.
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20020842
Разрешение № В61МММ/259677
Одобрение № 22-07-2022



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 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 трансплантирания орган, дори при необходимост от прием на ниски дози, поддържащо лечение с ИМУРАН трябва да се прилага неопределено време.

Дозировка при мултиплен склероза

Препоръчаната дозировка за лечение на релаксираща ремитентна мултиплен 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 подобрение 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 мултиплен склероза

Мултиплен склероза не се диагностицира често при деца. Не се препоръчва приложение на ИМУРАН при деца.

Дозировка при други състояния

Деца с наднормено тегло



Деца 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 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

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 ксантинооксидазата, 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 катаболизирането 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 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 понасят 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 риск 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 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 рибавирин и азатиоприн. Рибавирин може да намали ефикасността и 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.

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 е важно 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 кръвна 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 признаци 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 лекуващия лекар при развитие на инфекции, внезапна поява на кръвонасядания, кървене или други признаци за костно-мозъчна супресия. Костно-мозъчната 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 бъбречната 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.

Тиопурин-метилтрансфераза

При някои пациенти има наследствен дефицит на ензима тиопурин-метилтрансфераза (ТРМТ). 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, месалазин или сулфасалазин. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-меркаптопурин (активен метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитостатици също е възможна връзка между понижената активност на ТРМТ и вторични левкози 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. 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 мутирал ген NUDT15 има повишен риск за тежка токсичност от азатиоприн, като ранна левкопения и алоpecia, 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 c.415C>T има етническа вариабилност приблизително 10 % при източноазиатци, 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 хематологичния 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 хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (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 аберации 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 аберации 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 придружава от повишаване на фертилитета при мъже и жени, реципиенти на трансплантация (вж. точка 4.6).

Мутагенност и канцерогенност/ (вж. точка 4.8)

Пациентите, които получават имunosупресивна 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. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресивната терапия може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имunosупресори (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 имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Епщайн-Бар вируса (EBV).

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

Пациентите, на които се прилагат няколко имunosупресори, може да са изложени на повишен риск от свръхимunosупресия, поради тази причина подобно лечение трябва да се провежда с най-голяма и краткотрайна дозировка. Както обикновено при пациентите с повишен риск от развитие на кожен рак, започва се с профилактична



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 аутоимунни заболявания, по-специално при възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), и е възможно да има повишена 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 лечение колкото е възможно по-рано, като лечението с азатиоприн трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за поява 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 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 могат да включват противовирусна терапия и поддържащо лечение.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

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

Имunosупресивната 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 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 перорални анти-HBV агенти.

Инхибитори на ксантинооксидаза

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 дава 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

Имunosупресивната активност на азатиоприн може да доведе до нетипичен и потенциално неблагоприятен отговор към живи ваксини. Поради тази причина се препоръчва пациентите да не приемат живи ваксини най-малко 3 месеца след края на тяхното лечение с азатиоприн (вж. точка 4.8).



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 кортикостероиди.

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 антикапсулни 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 миелосупресия 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 АСЕ-инхибитори.

Предполага се, че диметидин 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-меркаптопурин 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.

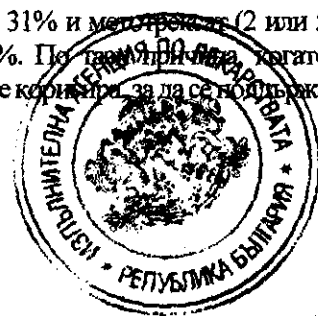
- Аминосалицилова киселина

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/m² перорално) повишава AUC за 6-меркаптопурин с около 31% и метотрексат (2 или 5 g/m² интравенозно) повишава AUC за 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 агенти

Налице са клинични доказателства, че азатиоприн антагонизира действието на недеполяриращи миорелаксанти. Експерименталните данни потвърждават, че азатиоприн реверсира неврорелаксационната блокада, предизвикана от недеполяриращи средства и показват, че азатиоприн потенцира неврорелаксационната блокада, предизвикана от депполяриращи 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 тератогенния ефект на ИМУРАН при човека 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 към азатиоприн, особено в комбинация с кортикостероиди. Има съобщения и за спонтанен аборт след експозиция на майката или бащата.

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 върху способността върху тези дейности.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

За този продукт не е налице съвременна клинична документация в подкрепа на определяне 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 $< 1/100$)

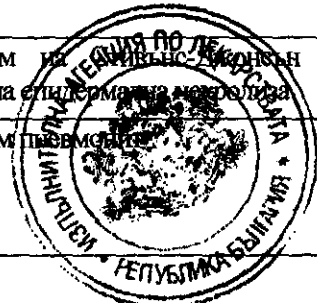
редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$)

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 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 останалите групи пациенти
	Много редки	Има съобщения за случаи на 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 лимфопрлиферативни 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, костно-мозъчна недостатъчност
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
	Много редки	Синдром на Лайелс-Джордън и токсична епидермална некролиза
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
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Холестаза
	Редки	Живото-застрашаващо 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 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 инфекциозни агенти (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 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. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресивната 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 повишаване на средния обем и на средното хемоглобиново съдържание в еритроцитите в резултат от терапията с ИМУРАН. Установени са мегалобластни 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 идиосиндромна реакция на свръхчувствителност след приложение на ИМУРАН. Те включват общо неразположение, гадене, повръщане, диария, фебрилитет, тръпки, екзантем, обриви, еритема нодозум, васкулит. Специфични алергични



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 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 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 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 бъбрек 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 живото-застрашаващо увреждане на чернодробната функция, асоциирано с продължителното приложение на азатиоприн предимно у 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 няколко случая 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) с фотоувствителност.



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.: +35928903417,

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 костно-мозъчна супресия, като най-силно са проявени след 9-14 дни. Тези признаци се проявяват по-често при систематично предозиране, като не се очакват при еднократен прием на много висока доза. Описано е предозиране при еднократен перорален прием на 7,5 g азатиоприн. В резултат се развиват реакции на токсичност като гадене, повръщане 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 погълтане.

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 АГЕНТИ - Имуносупресанти - Други имуносупресанти, АТС 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 тиогванинови нуклеотиди (TGN) за имуносупресия. TGN и другите метаболити (напр. 6 - метил - меркаптопуринови рибонуклеотиди) инхибират *de novo* синтезата на пурины и взаимното превръщане на пуринови 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 ограничават 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 метилнитроимидазоловия остатък, който е метаболит на азатиоприн, не е установена. Въпреки това в някои системи явно причинява промяна в активността на азатиоприн, съответно 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 ксантин-оксидаза (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_{ds}) на азатиоприн не е известен. Средният (\pm CO) видим V_{ds} 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

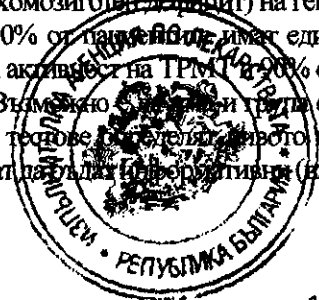
Азатиоприн се разгражда бързо *in vivo* от глутатион-трансферазата до 6-MP и метилнитроимидазолов остатък. 6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани и до голяма степен се метаболизира по множество многоетапни пътища до активни и неактивни метаболити, без да доминира един определен ензим. Поради комплексния 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), ксантинооксидаза (вж. точка 4.5 и точка 5.2), инозинмонофосфат дехидрогеназа (IMPDH) (вж. точка 4.5) и хипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HPR1). Ензимите, допълнително включени в образуването на активни и неактивни метаболити са: гуанозин онофосфатсинтетаза (GMPS, която образува TGN) и инозин трифосфатпирифосфатаза (IPase). Самият азатиоприн също се метаболизира от алдехид-оксидаза 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-метил трансфераза (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 nedolovима 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. Въпреки това, около 2% от индивидите имат приблизително 2%, които имат много висока TPMT активност. Фенотипните тестове за определянето на тиопуриновите нуклеотиди или активността на TPMT в еритроцити и също могат да бъдат информативни (вж. точка 4.4).



Елиминирање

След перорално приложение на 100 mg ³⁵S-азатиоприн, 50% от радиоактивноста се екскретира в урината за 24 часа и 12% в изпражненията след 48 часа. В урината основното вещество е неактивниот оксидиран метаболит триопиочна киселина. По-малко от 2% се екскретират в урината како азатиоприн или 6-MP. Азатиоприн има висок дял на отделяне с общ клирънс над 3L/min при здрави доброволци. Нема данни за реналниот клирънс или полуживота на азатиоприн. Бъбречниот 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 проведени 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, 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 ситуација на бъбречно увреждане, треба да се обмисли намалаване на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функција (вж. точка 4.2).

Азатиоприн и/или неговите метаболити се елиминират чрез хемодиализа, како приближително 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 заболување, с чернодробно увреждане (но не цироза) и с чернодробно увреждане и цироза. Проучването покажува, че експозицијата 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 треба да се обмисли да се намали дозата при пациенти с увредена чернодробна функција (вж. точка 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

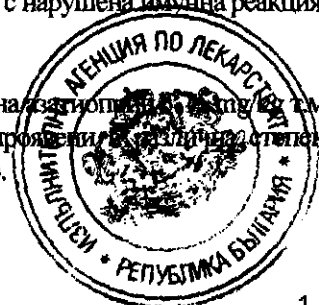
В редица *in vitro* и *in vivo* анализи за генотоксичност е установено, че азатиоприн е мутагенен.

Канцерогенност

Дългосрочни испитивања на канцерогенноста на азатиоприн покажуваат повишено разпространение на лимфосаркоми, както и на епителни тумори и карциноми при мишки и плъхове, съответно при дозировки до двојно на терапевтичната доза при човека и при по-ниски дозировки при мишки с нарушена имунна реакција.

Репродуктивна токсичност

При проведени испитивања на бременни плъхове, мишки и зайци с приложение на азатиоприн 10 mg/kg т.м. дневно през периода на органогенезата се установуваат фетални аномалии, промени во репродуктивност. Установуваат се 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°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.

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 филмираните таблетки ИМУРАН при запазено филмово покритие. Да не се нарушава целостта на филмираните 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, Дъблин 24, Ирландия

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

"Беста Мед" ЕООД, ул. "Кънчо Скорчев" №8, 5350 Трявна, България

9. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20020842

10. 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

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2021

