

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IMURAN 50 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg azatioprīna (*Azathioprinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

Satur 74 mg laktozes monohidrāta.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

IMURAN tabletes ir dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas, ar iegravētu līniju un uzrakstu „GX CH1”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

IMURAN lieto kā imūnsupresīvu antimetabolītu vai nu vienu pašu, vai biežāk – kombinācijā ar citiem līdzekļiem (parasti kortikosteroīdiem) un procedūrām, kas ietekmē imūnsistēmas atbildes reakciju. Terapeitiskais efekts var parādīties tikai pēc vairākām nedēļām vai mēnešiem; tas ietver arī steroīdu patēriņa samazināšanos, tādējādi mazinot toksisko iedarbību, ko rada ilgstoša kortikosteroīdu lietošana lielās devās.

IMURAN kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, un procedūrām ir paredzēts, lai uzlabotu transplantētu orgānu – nieru, sirds un aknu, funkcionēšanas ilgumu un lai samazinātu nepieciešamību pēc kortikosteroīdiem nieres transplantāta recipientiem. IMURAN ir paredzēts vidēji smagu līdz smagu iekaisīgu zarnu slimību (IZS) (Krona slimības jeb čūlainā kolīta) ārstēšanai pacientiem, kuriem nepieciešama kortikosteroīdu terapija, pacientiem, kuri nepanes kortikosteroīdu terapiju, vai arī pacientiem, kuri ir rezistenti pret citiem pirmās rindas standarta terapijas veidiem.

IMURAN lietošana vai nu monoterapijas veidā, vai biežāk – kombinācijā ar kortikosteroīdiem un/vai citiem preparātiem, un procedūrām, ir devusi klīnisku ieguvumu (kas var ietvert kortikosteroīdu devas samazināšanu vai to lietošanas pārtraukšanu) daļai pacientu šādu slimību gadījumā:

- smags reimatoīdais artrīts;
- sistēmisks *lupus erythematosus*;
- dermatomiozīts un polimiozīts;
- autoimūns hronisks aktīvs hepatīts;
- *pemphigus vulgaris*;
- *polyarteritis nodosa*;
- autoimūna hemolītiska anēmija;
- hroniska rezistenta idiopātiska trombocitopēniskā purpura;
- recidivējoši remitējoša multiplā skleroze.

4.2 Devas un lietošanas veids

Vispārēja informācija

Ja nav iespējams lietot perorāli, IMURAN var ievadīt intravenozi, tomēr intravenozā ievadīšana ir jāpārtrauc, tiklīdz ir iespējams atsākt perorālu zāļu lietošanu.

IMURAN tabletes jālieto vismaz 1 stundu pirms ēdienreizes vai piena dzeršanas vai arī 3 stundas pēc tam (skatīt 5.2 apakšpunktā).

Norādījumi par zāļu lietošanu konkrētu slimību ārstēšanai ir atrodami speciālajā literatūrā.

Devas pieaugušajiem transplantācijas gadījumā

Atkarībā no izmantotās imūnsupresijas shēmas pirmajā terapijas dienā var nozīmēt devu līdz 5 mg/kg ķermeņa svara dienā.

Balstdeva ir 1-4 mg/kg ķermeņa svara dienā, un tā ir jāpieskaņo klīniskajām vajadzībām un hematoloģiskajai atbildes reakcijai.

Pieredze rāda, ka transplantāta atgrūšanas riska dēļ IMURAN terapija ir jāturpina neierobežoti ilgu laiku, pat tad, ja ir nepieciešamas tikai nelielas zāļu devas.

Devas pieaugušajiem ar multiplo sklerozi

Ieteicamās devas recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes ārstēšanai ir 2-3 mg/kg ķermeņa svara dienā. Lai panāktu efektu, nepieciešamais ārstēšanas ilgums var pārsniegt gadu. Iespējams, ka slimības progresēšanu izdodas apturēt tikai pēc divus gadus ilgās ārstēšanas.

Devas pieaugušajiem citu slimību ārstēšanai

Parasti sākumdeva ir 1-3 mg/kg ķermeņa svara dienā, un tā jāpiemēro šajā diapazonā atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas (kas var neparādīties nedēļām vai mēnešiem ilgi) un hematoloģiskās atbildes reakcijas.

Ja ir izteikta terapeitiskā atbildes reakcija, ir jāapsver balstdevas samazināšana līdz viszemākajam līmenim, kāds ir nepieciešams šīs atbildes reakcijas saglabāšanai. Ja 3 mēnešu laikā pacienta stāvoklis neuzlabojas, ir jāapsver IMURAN terapijas pārtraukšana. Tomēr pacientiem, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība, var būt nepieciešama vismaz 12 mēnešus ilga terapija, un atbildes reakcija var neparādīties ātrāk kā pēc trīs līdz četriem ārstēšanas mēnešiem.

Nepieciešamā balstdeva var būt šādā diapazonā – no devas, kas mazāka par 1 mg/kg ķermeņa svara dienā līdz 3 mg/kg ķermeņa svara dienā atkarībā no ārstējamās slimības un pacienta atbildes reakcijas, ieskaitot hematoloģisko atbildes reakciju.

Pediatriskā populācija

Devas transplantācijas gadījumā

Skatīt 4.2 apakšpunktā.

Devas multiplās sklerozes ārstēšanai

Multiplā skleroze bērniem nav bieži sastopama diagnoze. Azatioprīna lietošana nav ieteicama.

Citas indikācijas

Bērni ar lieko svaru

Bērniem ar lieko svaru var būt nepieciešamas augstākās terapeitiskā intervāla devas, un tādēļ ieteicama stingrāka ārstēšanas atbildes reakcijas kontrole (skatīt 5.2 apakšpunktā).

Lietošana gados vecākiem pacientiem

Attiecībā uz IMURAN lietošanu gados vecākiem pacientiem pieredze ir ierobežota. Lai gan nav datu par to, ka, lietojot IMURAN gados vecākiem pacientiem, blakusparādības būtu biežākas, ir ieteicams kontrolēt nieru un aknu funkciju un, darbības traucējumu gadījumā, apsvērt devas samazināšanu (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Lietošana pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru un/vai aknu mazspēju jāapsver devas samazināšana (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Zāļu mijiedarbība

Vienlaicīgi lietojot azatioprīnu un ksantīna oksidāzes inhibitorus, piemēram, allopurinolu, svarīgi ir lietot tikai 25% no parastās azatioprīna devas, jo allopurinols samazina azatioprīna katabolisma ātrumu (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Pacienti ar TPMT deficītu

Pacientiem, kuriem ir iedzimts tiopurīna S-metiltransferāzes (TPMT) deficīts vai samazināta tās aktivitāte, ir paaugstināts smagas azatiopurīna toksicitātes risks, lietojot azatiopurīnu standarta devās, un pārsvarā šiem pacientiem nepieciešama būtiska devas samazināšana. Homozigotiem pacientiem ar deficītu optimāla sākumdeva nav noteikta (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktā).

Vairums heterozigotu pacientu ar TPMT deficītu labi panes ieteiktās azatiopurīna devas, bet dažiem var būt nepieciešama devas samazināšana. Iespējams veikt genotipiskos un fenotipiskos TPMT testus (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktā).

4.3 Kontrindikācijas

IMURAN ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu jutību pret azatiopurīnu vai jebkuru no zāļu sastāvdaļām.

Paaugstināta jutība pret 6-merkaptopurīnu (6-MP) norāda uz iespējamu paaugstinātu jutību pret IMURAN.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Imūnkompromitētu pacientu imunizācijai izmantojot dzīvas vakcīnas, pastāv inficēšanās risks. Tādēļ šiem pacientiem nav ieteicama imunizācija ar dzīvām vakcīnām (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Nav ieteicama vienlaicīga ribavirīna un azatiopurīna lietošana. Ribavirīns var samazināt azatiopurīna efektivitāti un palielināt tā toksicitāti (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Novērošana

IMURAN lietošana ir saistīta ar potenciālu risku. Zāles drīkst nozīmēt tikai tad, ja visu terapijas laiku ir iespējams veikt adekvātu toksiskās iedarbības kontroli.

Īpaši rūpīgi jāuzrauga hematoloģiskā atbildes reakcija, un uzturošā deva jāsamazina līdz minimālai devai, kas nepieciešama klīniskās atbildes reakcijas sasniegšanai.

Ja preparātu lieto lielās devās un ja ir smagi nieru un/vai ir aknu darbības traucējumi, pirmo 8 terapijas nedēļu laikā ir ieteicams reizi nedēļā vai pat biežāk veikt pilnu asins analīzi, tai skaitā trombocītu noteikšanu. Vēlāk asins analīzes var veikt arī retāk, tomēr ir ieteicams pilnu asins analīzi atkārtot reizi mēnesī vai vismaz reizi trīs mēnešos.

Pirmo reizi novērojot patoloģisku asins formelementu skaita samazināšanos, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc, jo leukocītu un trombocītu skaits var turpināt samazināties pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pacientiem, kuri saņem IMURAN, ir jāizskaidro, ka gadījumā, ja viņiem parādās infekcijas pazīmes, neparasti zilumi vai asiņošana, vai arī kādas citas kaulu smadzeņu nomākuma pazīmes, par to nekavējoties ir jāziņo ārstam. Kaulu smadzeņu nomākums ir atgriezenisks, ja azatiopurīna terapija tiek pietiekoši ātri pārtraukta.

Azatiopurīns ir hepatotoksisks, un ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē aknu funkcijas testi. Biežāka kontrole ieteicama tiem, kuri slimo ar aknu slimībām vai lieto citas potenciāli hepatotoksiskas zāles. Pacienti jābrīdina, ka viņiem nekavējoties jāpārtrauc azatiopurīna lietošana, ja parādās dzelte.

Pacienti, kuriem ir iedzimts tiopurīna metiltransferāzes (TPMT) deficīts, var būt īpaši jutīgi pret azatiopurīna mielosupresīvo iedarbību, un, uzsākot IMURAN terapiju, viņiem var strauji attīstīties kaulu smadzeņu nomākums. Ja vienlaikus nozīmē arī TPMT inhibējošus līdzekļus – olsalazīnu, mesalazīnu vai sulfasalazīnu, tas var stāvokli pasliktināt. Ir saņemti ziņojumi arī par iespējamu saistību starp samazinātu TPMT aktivitāti un sekundāru leukozi un mielodisplāziju pacientiem, kuri saņem 6-merkaptopurīnu (azatiopurīna aktīvo metabolītu) kombinācijā ar citiem citotoksiskiem līdzekļiem (skatīt 4.8 apakšpunktā). Dažas laboratorijas piedāvā analīzes TPMT deficīta noteikšanai, tomēr šīs

analīzes neidentificē visus pacientus, kuriem ir augsts smagas toksicitātes risks, tādēļ joprojām ir nepieciešams rūpīgi novērot hematoloģiskos rādītājus.

Azatioprīna devu varētu būt nepieciešams samazināt, ja to lieto kombinācijā ar citām zālēm, kurām piemīt primāra vai sekundāra mielosupresīva iedarbība (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Lietojot azatioprīnu pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem, ieteicams ievērot piesardzību. Šiem pacientiem jāapsver devas samazināšana un rūpīgi jākontrolē hematoloģiskā atbildes reakcija (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Leša-Neihena sindroms

Ir ierobežots daudzums datu par to, ka pacientiem ar hipoksantīna-guanīna-fosforiboziltransferāzes deficītu (Leša-Neihena sindroms) IMURAN var nedot vēlamo ieguvumu. Tādēļ, ņemot vērā metabolisma patoloģiju, nebūtu saprātīgi ieteikt šiem pacientiem IMURAN.

Mutagenitāte

Abu dzimumu pacientiem, kuri saņēma IMURAN terapiju, tika konstatētas hromosomu anomālijas. Ir grūti novērtēt IMURAN lomu šo anomāliju attīstībā.

Ar azatioprīnu ārstētu pacientu pēcnācējiem ir konstatētas pārejošas limfocītu hromosomu anomālijas. Izņemot ļoti retus gadījumus, ar azatioprīnu ārstētu pacientu pēcnācējiem nav novērotas izteiktas fiziskas patoloģijas pazīmes.

Vairāku slimību ārstēšanā ir konstatēts, ka azatioprīnam un garo viļņu ultravioletā starojuma spektram ir sinerģiska klastogēna iedarbība pacientiem, kuri ārstēti ar azatioprīnu.

Reproduktīvā toksicitāte

Abu dzimumu pacientiem, kuriem tika veikta nieru transplantācija hroniskas nieru mazspējas dēļ un kuri saņēma IMURAN, tika novērota palielināta auglība (skatīt 4.6 apakšpunktā).

Kancerogēnā darbība (skatīt arī 4.8 apakšpunktā)

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju, pastāv paaugstināts ne-Hodžkina limfomu un citu ļaundabīgu veidojumu, it sevišķi ādas vēžu (melanomas un nemelanomas), sarkomu (Kapoši un citu) un dzemdes kakla vēža *in situ*, veidošanās risks. Risks visticamāk ir saistīts ar imūnsupresijas intensitāti un ilgumu, nevis ar kāda specifiska līdzekļa lietošanu. Ir saņemti ziņojumi, ka imūnsupresijas samazināšana vai pārtraukšana var būt saistīta ar daļēju vai pilnīgu ne-Hodžkina limfomas un Kapoši sarkomas regresu.

Lietojot azatioprīnu kombinācijā ar anti-TNF līdzekļiem IZS pacientiem, saņemti ziņojumi par hepatolienālas T šūnu limfomas gadījumiem.

Pacientiem, kuri saņem vairākus imūnsupresīvus līdzekļus, var pastāvēt pārmērīgas imūnsupresijas risks, tāpēc šādas terapijas gadījumā jālieto zemākā efektīvā deva. Pacientiem ar palielinātu ādas vēža risku, jāierobežo saules un UV starojuma iedarbība un jāvalkā aizsargājošs apģērbs, kā arī jālieto saules aizsargkrēmi ar augstu aizsardzības faktoru.

Varicella zoster vīrusa infekcija (skatīt arī 4.8 apakšpunktā)

Varicella zoster vīrusa (VZV; vējbakas un jostas roze) infekcija imūnsupresantu lietošanas laikā var noritēt smagi. Jāievēro piesardzība, īpaši attiecībā uz turpmāk minētajiem faktoriem.

Pirms imūnsupresantu lietošanas uzsākšanas ārstam jāpārbauda, vai pacientam ir bijušas VZV infekcijas. Iepriekšēja kontakta noteikšanai var izmantot seroloģiskās analīzes. Pacientiem, kuru anamnēzē nav VZV infekcijas, jāizvairās no kontakta ar personām ar vējbakām vai jostas rozi. Ja pacients ir saskāries ar VZV, jārūpējas, lai viņš nesaņemtu ar vējbakām vai jostas rozi; var apsvērt pasīvo imunizāciju ar *varicella zoster* imūnglobulīnu (VZIG).

Ja pacients ir inficēts ar VZV, jāveic atbilstoši pasākumi, kas var ietvert pretvīrusu terapiju un balstterapiju.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes – galaktozes malabsorbciju.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML)

Pacientiem, kuri lietoja azatioprīnu kombinācijā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem, ziņots par PML – oportūnistisku infekciju, ko izraisa JC vīruss. Ja parādās pazīmes vai simptomi, kas liecina par PML, imūnsupresīvā terapija jāpārtrauc un jāveic atbilstoša izmeklēšana, lai noteiktu diagnozi (skatīt 4.8 apakšpunktā).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vakcīnas

Azatioprīna imūnsupresīvā iedarbība var izraisīt atipisku un potenciāli nelabvēlīgu atbildes reakciju uz dzīvu vakcīnu ievadīšanu, un tāpēc pacientiem, kuri lieto azatioprīnu, dzīvas vakcīnas ievadīt nav ieteicams (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Var būt pavājināta atbildes reakcija uz nedzīvu vakcīnu ievadīšanu, un šāda atbildes reakcija uz hepatīta B vakcīnas ievadīšanu ir novērota pacientiem, kuri saņēma azatioprīnu kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Nelielā klīniskā pētījumā, kurā tika noteikta specifisko antikapsulāro antivielu vidējā koncentrācija, konstatēja, ka standarta terapeitiskajās devās azatioprīns nelabvēlīgi neietekmē reakciju uz polivalento pneimokoku vakcīnu.

Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz azatioprīna darbību

Ribavirīns

Ribavirīns inhibē enzīmu inozīna monofosfāta dehidrogenāzi (IMPDH), samazinot aktīvo 6-tioguanīna nukleotīdu veidošanos. Pēc vienlaicīgas azatioprīna un ribavirīna lietošanas ziņots par smagu mielosupresiju; tādēļ vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktā).

Citostatiski/mielosupresīvi līdzekļi (skatīt 4.4 apakšpunktā)

Ja vien iespējams, zāles nevajag nozīmēt vienlaicīgi ar citostatiskiem līdzekļiem vai zālēm, kurām var būt mielosupresīva iedarbība, piemēram, penicilamīnu. Ir pretrunīgi klīniskie dati par to, ka azatioprīns mijiedarbībā ar kotrimoksazolu izraisa nopietnu hematoloģisku patoloģiju.

Ir dati par klīniskiem gadījumiem, kas norāda, ka vienlaicīga azatioprīna un AKE inhibitoru lietošana var izraisīt hematoloģisku patoloģiju.

Ir izteikti pieņēmumi par to, ka cimetidīns un indometacīns var darboties mielosupresīvi un ka kombinācijā ar azatioprīnu šī iedarbība var pastiprināties.

Allopurinols/ oksipurinols/ tiopurinols

Allopurinols, oksipurinols un tiopurinols inhibē ksantīna oksidāzes darbību, tādējādi kavējot bioloģiski aktīvās 6-tioinozīnskābes transformēšanos bioloģiski neaktīvajā 6-tiourīnskābē. Ja vienlaicīgi ar 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu nozīmē allopurinolu, oksipurinolu un/vai tiopurinolu, tad 6-merkaptopurīna un azatioprīna deva ir jāsamazina līdz 25% no sākotnējās devas (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Aminosalicilāti

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina par to, ka aminosalicilātu atvasinājumi (piemēram, olsalazīns, mesalazīns vai sulfasalazīns) inhibē TPMT enzīmu. Tādēļ, nozīmējot azatioprīnu vienlaicīgi ar aminosalicilātu atvasinājumiem, jāapsver mazāku azatioprīna devu lietošana (skatīt arī 4.4 apakšpunktā).

Metotreksāts

Metotreksāts (20 mg/m² iekšķīgi) palielina 6-merkaptopurīna AUC par aptuveni 31%, un metotreksāts (2 vai 5 g/m² intravenozi) palielina 6-merkaptopurīna AUC par attiecīgi 69% un 93%. Tādēļ, lietojot azatioprīnu vienlaicīgi ar lielām metotreksāta devām, azatioprīna deva jāpielāgo, lai saglabātu pietiekoši augstu leukocītu skaitu.

Azatioprīna ietekme uz citām zālēm

Antikoagulanti

Ir dati par to, ka azatioprīns inhibē varfarīna antikoagulācijas efektu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Fertilitāte

Skatīt 4.4 apakšpunktā.

Grūtniecība

Konstatēts, ka azatioprīns un tā metabolīti ievērojamā daudzumā spēj šķērsot placentas un augļu apvalku barjeras, nokļūstot auglī.

IMURAN terapiju bez rūpīgas riska un ieguvuma izvērtēšanas nedrīkst uzsākt grūtniecēm vai pacientēm, kurām iespējama grūtniecība.

IMURAN teratogēnā iedarbība cilvēkiem nav skaidra. Tāpat kā citas citotoksiskas ķīmijterapijas gadījumā, ja viens no partneriem saņem IMURAN, ir ieteicams ievērot atbilstošus kontracepcijas pasākumus.

Ir saņemti ziņojumi par priekšlaicīgām dzemdībām un mazu jaundzimušā svaru, ja māte ir saņēmusi azatioprīnu, īpaši kombinācijā ar kortikosteroīdiem. Ir saņemti arī ziņojumi par spontāniem abortiem, ja māte vai tēvs ir saņēmuši azatioprīnu.

Daļai jaundzimušo, kuru mātes grūtniecības laikā bija lietojušas azatioprīnu, tika konstatēta leukopēnija un/vai trombocitopēnija. Grūtniecības laikā ir ieteicams veikt papildus hematoloģisko uzraudzību.

Barošana ar krūti

Sievietēm, kuras saņem azatioprīna terapiju, pirmpienā (*colostrum*) un pienā ir konstatēts 6-merkaptopurīns. Mātēm, kuras lieto azatioprīnu, nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav datu par to, ka azatioprīns ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pamatojoties uz zāļu farmakoloģiskajām īpašībām, nav paredzams, ka tās varētu negatīvi ietekmēt iepriekš minētos darbības veidus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Attiecībā uz šīm zālēm nav mūsdienīgas klīniskās informācijas, kas palīdzētu noteikt nevēlamo blakusparādību biežumu. Nevēlamo blakusparādību biežums var mainīties atkarībā no indikācijas. Biežuma klasifikācijai izmantoti šādi rādītāji: ļoti bieži $\geq 1/10$, bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$, retāk $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$, reti $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$, ļoti reti $< 1/10\,000$.

Infekcijas un infestācijas

Ļoti bieži: vīrusu, sēnīšu un bakteriālās infekcijas pacientiem pēc transplantācijas, kuri saņem azatioprīnu kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem.

Retāk: vīrusu, sēnīšu un bakteriālās infekcijas citām pacientu grupām.

Pacientiem, kuri saņem IMURAN monoterapiju vai tā kombināciju ar citiem imūnsupresantiem, sevišķi kortikosteroīdiem, ir novērota paaugstināta uzņēmība pret vīrusu, sēnīšu un bakteriālajām

infekcijām, ieskaitot smagu vai atipisku inficēšanos ar vējbakām, jostas rozi un citām infekcijām (skatīt arī 4.4 apakšpunktā).

Ļoti reti: pēc azatioprina lietošanas kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem ziņots par JC vīrusa izraisītiem PML gadījumiem (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Reti: audzēji, ieskaitot ne-Hodžkina limfomas, ādas vēžus (melanomas un nemelanomas), sarkomas (Kapoši un citas) un dzemdes kakla vēzi *in situ*, akūtu mieloleikozi un mielodisplāziju (skatīt arī 4.4 apakšpunktā).

Ne-Hodžkina limfomu un citu ļaundabīgu veidojumu, it īpaši ādas vēžu (melanomas un nemelanomas), sarkomu (Kapoši un citu) un dzemdes kakla vēža *in situ*, veidošanās risks ir palielināts pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, sevišķi transplantātu recipientiem, kuri saņem agresīvu terapiju, tādēļ šādas terapijas laikā jālieto zemākā efektīvā deva. Palielināts ne-Hodžkina limfomu veidošanās risks reimatoīdā artrīta pacientiem ar nomāktu imunitāti, salīdzinot ar kopējo populāciju, visticamāk vismaz daļēji ir saistīts ar pašu slimību.

Ir saņemti reti ziņojumi par akūtu mieloleikozi un mielodisplāziju (daži saistībā ar hromosomu anomālijām).

Ļoti reti: hepatolienālaT šūnu limfoma pacientiem ar IZS, ja zāles lietotas kombinācijā ar anti-TNF līdzekļiem.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: kaulu smadzeņu nomākums, leikopēnija.

Bieži: trombocitopēnija.

Retāk: anēmija.

Reti: agranulocitoze, pancitopēnija, aplastiskā anēmija, megaloblastiskā anēmija, eritrocītu hipoplāzija.

IMURAN var izraisīt devas atkarīgu, parasti atgriezenisku kaulu smadzeņu nomākumu, kurš visbiežāk izpaužas kā leikopēnija, bet dažreiz arī kā anēmija vai trombocitopēnija un retos gadījumos kā agranulocitoze, pancitopēnija un aplastiskā anēmija. It īpaši to novēro pacientiem, kas predisponēti uz mielotoksicitāti, piemēram, pacientiem ar TPMT deficītu un nieru vai aknu mazspēju un pacientiem, kuriem nav samazināta IMURAN deva, lietojot vienlaicīgi ar allopurinola terapiju.

Lietojo IMURAN terapiju, ir novērota arī atgriezeniska, devas atkarīga formelementu vidējā tilpuma palielināšanās un hemoglobīna satura palielināšanās eritrocītos. Ir novērotas arī megaloblastiskas izmaiņas kaulu smadzenēs, tomēr megaloblastiskā anēmija un eritrocītu hipoplāzija rodas reti.

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: paaugstinātas jutības reakcijas.

Ļoti reti: Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermālā nekrolīze.

Atsevišķos gadījumos pēc IMURAN lietošanas ir novēroti vairāki atšķirīgi klīniskie sindromi, kurus var uzskatīt par paaugstinātas jutības izpausmēm. Ir novēroti šādi klīniskie simptomi: vispārējs vājums, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, drudzis, drebuļi, izsitumi, vaskulīts, mialģija, artralģija, hipotensija, nieru disfunkcija, aknu disfunkcija unolestāze (skatīt Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi).

Daudzos gadījumos, veicot provokācijas proves, ir pierādīta saistība ar IMURAN.

Tūlīt pārtraucot azatioprina lietošanu un, ja nepieciešams, veicot asinsrites uzturēšanas pasākumus, vairumā gadījumu ir izdevies panākt simptomu izzušanu.

Ir bijuši ļoti reti nāves gadījumi, kas saistīti ar citu izteiktu blakusslimību.

Ja ir konstatēta paaugstināta jutība pret IMURAN, katrā individuālā gadījumā ir rūpīgi jāapsver, vai ir nepieciešams turpināt IMURAN terapiju.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Ļoti reti: atgriezenisks pulmonīts.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša.

Nelielai daļai pacientu, pirmo reizi lietojot azatioprīnu, novēroja sliktu dūšu. Šķiet, ka šo blakusparādību var novērst, lietojot tabletes pēc ēdienreizēm.

Retāk: pankreatīts.

Ļoti reti: kolīts, divertikulīts un zarnu perforācija transplantāta pacientiem, smaga caureja pacientiem ar Krona slimību.

Nelielai daļai pacientu, pirmo reizi lietojot IMURAN, novērota slikta dūša. To var novērst, ja tabletes lieto pēc ēdienreizes.

Transplantāta recipientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju, ir novērotas smagas komplikācijas, ieskaitot kolītu, divertikulītu un zarnu perforāciju. Tomēr šo komplikāciju etioloģija nav skaidra, un tās var būt saistītas arī ar kortikosteroīdu lietošanu lielās devās. Pacientiem, kuri IMURAN terapiju saņēma Krona slimības ārstēšanai, ir novērota smaga caureja, kas pēc provokatīvā testa veikšanas atkārtojās. Ārstējot šādus pacientus, ir jāatceras, ka simptomu pasliktināšanās var būt saistīta ar zāļu lietošanu.

IMURAN terapijas laikā nelielai daļai pacientu ir novērots pankreatīts, pārsvarā pacientiem, kuriem veikta nieres transplantācija, kā arī pacientiem, kuriem ir Krona slimība. Ir grūti pierādīt pankreatīta saistību ar kādu konkrētu zāļu lietošanu, tomēr atsevišķos gadījumos provokatīvais tests ir apstiprinājis saistību ar IMURAN lietošanu.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: holestāze un aknu funkcijas testu pasliktināšanās.

Reti: dzīvībai bīstams aknu bojājums.

Saistībā ar IMURAN terapiju atsevišķos gadījumos ir novērota holestāze un aknu funkcijas testu pasliktināšanās, kas pēc terapijas pārtraukšanas parasti ir atgriezeniska. Tas var būt saistīts ar paaugstinātas jutības reakcijas simptomiem (skatīt Imūnās sistēmas traucējumi).

Ir aprakstīti reti, bet dzīvībai bīstami, aknu bojājumu gadījumi, kas saistīti ar ilgstošu azatioprīna lietošanu, galvenokārt transplantātu pacientiem. Histoloģiskā atradne uzrāda sinusoidu dilatāciju, veno-okluzīvu saslimšanu un nodulāru reģeneratīvu hiperplāziju. Dažos gadījumos, pārtraucot lietot azatioprīnu, novēro īslaicīgu vai pastāvīgu aknu histoloģijas un simptomu uzlabošanu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Reti: alopēcija.

Pacientiem, kuri saņem azatioprīnu un citus imūnsupresantus, ir novērota matu izkrišana. Daudzos gadījumos matu augšana atjaunojās spontāni bez terapijas pārtraukšanas. Alopecijas saistība ar azatioprīna terapiju nav skaidra.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Galvenie IMURAN pārdozēšanas simptomi ir šādi: nezināmas etioloģijas infekcija, rīkles gļotādas čūlas, asinsizplūdumi un asiņošana. Tos izraisa kaulu smadzeņu nomākums, kas var sasniegt maksimumu pēc 9-14 dienām. Šie simptomi parasti parādās pēc hroniskas pārdozēšanas, nevis pēc vienreizējas akūtas pārdozēšanas. Ir ziņots par vienreizēju pārdozēšanu, kad pacients bija lietojis 7,5 g azatioprīna. Tūlītējā toksiskā iedarbība izpaudās kā slikta dūša, vemšana un caureja, pēc tam novēroja vieglu leukopēniju un vieglus aknu funkcijas traucējumus. Atlabšana noritēja bez sarežģījumiem.

Terapija

Specifiska antidota nav. Turpmākajai ārstēšanai jābūt atbilstošai klīniskajām indikācijām vai vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem. Tā kā nav pieejams specifisks antidots, rūpīgi jākontrolē asins aina un jāuzsāk vispārēja balstterapija, kas nepieciešamības gadījumā jāpapildina ar asins pārliešanu. Azatioprīna pārdozēšanas gadījumā aktīva terapija (piemēram, aktivētās ogles lietošana) var nebūt efektīva, ja vien ārstēšana netiek uzsākta 60 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas.

Nav datu par to, vai IMURAN pārdozēšanas gadījumā būtu lietderīgi veikt dialīzi, lai gan azatioprīns ir daļēji dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX01

Darbības mehānisms

Azatioprīns ir 6-merkaptopurīna (6-MP) pirmszāles. 6-MP ir neaktīvs savienojums, bet tas darbojas kā purīna antagonists un tam piemīt imūnsupresīva iedarbība, kad tas nokļūst šūnās un intracelulāra anabolisma rezultātā pārvēršas tioguanīna nukleotīdos (TGN). TGN un citi metabolīti (piem., 6-metilmerkaptopurīna ribonukleotīdi) inhibē purīna sintēzi *de novo* un purīna nukleotīdu formu savstarpējās pārvērtības. TGN iekļaujas arī nukleīnskābju sastāvā un tādējādi nodrošina zāļu imūnsupresīvo iedarbību. Citi iespējamie azatioprīna darbības mehānismi ir šādi:

- nukleīnskābju biosintēzes vairāku posmu inhibēšana, tādējādi kavējot to šūnu vairošanos, kas nosaka un pastiprina imūnās reakcijas.

Iepriekš minēto darbības mehānismu dēļ IMURAN terapeitiskais efekts var izpausties tikai pēc vairāku nedēļu vai mēnešu ilgas terapijas.

Nav skaidri definēta metilnitroimidazola radikāļa aktivitāte, kas ir azatioprīna, nevis 6-MP, metabolīts. Tomēr ir dati par to, ka vairākās sistēmās tas modificē azatioprīna aktivitāti salīdzinājumā ar 6-MP aktivitāti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Azatioprīna uzsūkšanās ir nepilnīga un variabla. 6-MP vidējā (diapazons) absolūtā biopieejamība pēc 50 mg azatioprīna lietošanas ir 47% (27%-80%). Azatioprīna uzsūkšanās apjoms visā kuņģa-zarnu traktā, ieskaitot kuņģi, tukšo zarnu un aklo zarnu, ir līdzīgs. Tomēr 6-MP uzsūkšanās apjoms pēc azatioprīna lietošanas ir mainīgs un atšķiras starp uzsūkšanās vietām – vislielāko uzsūkšanos novēro tukšajā zarnā, pēc tam seko kuņģis un beigās – aklā zarna.

Lai gan nav veikti pētījumi par ēdiena ietekmi uz azatioprīna uzsūkšanos, ir veikti farmakokinētikas pētījumi ar 6-MP, kas attiecas uz azatioprīnu. 6-MP vidējā relatīvā biopieejamība samazinājās par aptuveni 26%, ja to ieņēma pēc ēdiena un piena lietošanas salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā no rīta. 6-MP zaudē stabilitāti pienā, jo tajā atrodas ksantīna oksidāze (30 minūšu laikā noārdās 30%) (skatīt 5.2 apakšpunktā). Azatioprīns jālieto vismaz 1 stundu pirms ēdienreizes vai piena dzeršanas vai 3 stundas pēc tam (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Sadalījums

Pētījumos ar pelēm, izmantojot ³⁵S-azatioprīnu, nevienā audu grupā netika konstatēta neparasti augsta koncentrācija, bet smadzenēs ³⁵S tika konstatēts ļoti nelielā daudzumā.

Nukleotīdi, kas veidojas metabolizējoties azatioprīnam, neiet cauri šūnu membrānām un tāpēc nenokļūst ķermeņa šķidrums.

Azatioprīna sadalījuma tilpums līdzsvara stāvoklī (Vdss) nav zināms. 6-MP vidējais (± SD) Vdss ir 0,9 (± 0,8) l/kg, lai gan šis rādītājs, iespējams, ir augstāks, jo 6-MP metabolizējas visā organismā (ne tikai aknās).

Pēc i.v. vai iekšķīgas 6-MP lietošanas 6-MP koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) ir zema vai nenozīmīga.

Metabolisms

In vivo azatioprīnu ātri metabolizē glutational S-transferāze, un veidojas 6-MP un metilnitroimidazola radikālis. 6-MP viegli iet cauri šūnu membrānām un tiek intensīvi metabolizēts aktīvos un neaktīvos

metabolītos, iesaistoties daudzos daudzposmu metabolisma ceļos, kuros nav vērojama kāda noteikta enzīma dominēšana. Sarežģītā metabolisma dēļ viena enzīma inhibīcija neizskaidro visus neefektivitātes un/vai pārmērīgās mielosupresijas gadījumus. 6-MP vai tā metabolītu metabolismā piedalās, galvenokārt, šādi enzīmi: polimorfais enzīms tiopurīna S-metiltransferāze (TPMT) (skatīt 4.4 apakšpunktā un 4.5 apakšpunktā), ksantīna oksidāze (skatīt 4.5 apakšpunktā un 5.2 apakšpunktā), inozīna monofosfāta dehidrogenāze (IMPDH) (skatīt 4.5 apakšpunktā) un hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāze (HPRT). Aktīvo un neaktīvo metabolītu veidošanā ir iesaistīti vēl šādi enzīmi: guanozīna monofosfāta sintetāze (GMPS, kas veido TGN) un inozīna trifosfāta pirofosfatāze (ITP). Azatioprīnu metabolizē arī aldehīda oksidāze, veidojot 8-hidroksiazatioprīnu, kam var piemist aktivitāte. Iesaistoties citos metabolisma ceļos, veidojas arī vairāki citi neaktīvi metabolīti.

Iegūti pierādījumi tam, ka polimorfisms gēnos, kas kodē azatioprīna metabolismā iesaistītās dažādās enzīmu sistēmas, var būt par iemeslu nevēlamo blakusparādību attīstībai pēc azatioprīna terapijas.

Tiopurīna S-metiltransferāze (TPMT)

TPMT aktivitāte ir atgriezeniski proporcionāla no 6-MP atvasināto tioguanīna nukleotīdu koncentrācijai eritrocītos – palielinoties tioguanīna nukleotīdu koncentrācijai, samazinās leukocītu un neitrofilo leukocītu skaits. Personām ar TPMT deficītu veidojas ļoti lielas citotoksiskā tioguanīna nukleotīdu koncentrācijas.

Veicot genotipiskos testus, iespējams noteikt pacienta allēļu stāvokli. Šobrīd par TPMT aktivitātes samazināšanos 95% personu ir atbildīgas 3 allēles – TPMT*2, TPMT*3A un TPMT*3C. Aptuveni 0,3% (1:300) pacientu TPMT gēnā ir divas nefunkcionējošās allēles (homozigots deficīts), un šīm personām enzīma nav vispār vai tā aktivitāte ir neliela. Aptuveni 10% pacientu ir viena nefunkcionējoša TPMT allēle (heterozigoti), un šīm personām TPMT aktivitāte ir maz izteikta vai vidēji augsta, un 90% personu TPMT aktivitāte ir normāla un viņiem ir divas funkcionējošās allēles. Aptuveni 2% personu iespējama ļoti liela TPMT aktivitāte. Veicot fenotipisko testu, tiek noteikta tiopurīna nukleotīdu koncentrācija vai TPMT aktivitāte eritrocītos, un šis tests arī var būt informatīvs (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Eliminācija

24 stundas pēc iekšķīgas 100 mg ³⁵S-azatioprīna lietošanas 50% radioaktivitātes tika konstatēta urīnā un 12% – fecēs. Urīnā, galvenokārt, tika konstatēts neaktīvais oksidētais metabolīts – tiourīnskābe. Azatioprīns vai 6-MPM veidoja mazāk nekā 2% no izdalītajām vielām urīnā. Veseliem brīvprātīgajiem novēroja lielu azatioprīna eliminācijas ātrumu, un kopējais klīrenss bija lielāks nekā 3 l/min. Nav datu par azatioprīna renālo klīrensu vai pusizvades periodu. 6-MP renālais klīrenss un pusizvades periods ir attiecīgi 191 ml/min/m² un 0,9 h.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem īpaši pētījumi nav veikti (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Bērni ar lieko svaru

Klīniskajā pētījumā ASV 18 bērni (vecumā no 3 līdz 14 gadiem) tika vienlīdzīgi sadalīti divās grupās – vienā grupā iekļāva bērnus, kuru svara/auguma attiecība nepārsniedza 75. procentili, bet otrā grupā – bērnus, kuriem šī attiecība pārsniedza 75. procentili. Visi bērni saņēma uzturošo terapiju ar 6-MP, un zāļu deva tika aprēķināta, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu. 6-MP vidējā AUC (0-∞) bērnu grupai, kuras svara/auguma attiecība pārsniedza 75. procentili, bija 2,4 reizes mazāka nekā grupai, kuras svara/auguma attiecība nepārsniedza 75. procentili. Tādēļ bērniem ar lieko svaru var būt nepieciešamas augstākās azatioprīna terapeitiskā intervāla devas, un ieteicama stingrāka ārstēšanas atbildes reakcijas kontrole (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Nieru darbības traucējumi

Pētījumos ar azatioprīnu netika konstatētas atšķirības 6-MP farmakokinētikā urēmiskiem pacientiem salīdzinājumā ar nieres transplantācijas pacientiem. Tā kā nav daudz datu par azatioprīna aktīviem

metabolītiem nieru darbības traucējumu gadījumā, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver zāļu devas samazināšana (skatīt 4.2 apakšpunktā).

Azatioprīnu un/vai tā metabolītus var izvadīt, izmantojot hemodialīzi – 8 stundu dialīzes laikā tika izvadīti apmēram 45% no radioaktīvi iezīmētiem metabolītiem.

Aknu darbības traucējumi

Pētījums ar azatioprīnu tika veikts trīs nieres transplantācijas pacientu grupām: pacientiem bez aknu slimības, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bet bez cirozes) un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un cirozi. Pētījumā tika konstatēts, ka 6-merkaptopurīna iedarbība pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bet bez cirozes) palielinās 1,6 reizes, bet pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un cirozi – 6 reizes salīdzinājumā ar pacientiem bez aknu slimības. Tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāapsver zāļu devas samazināšana (skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Teratogēnā darbība

Pētījumos ar žurkām, pelēm un trušiem, kas grūsnības laikā organoģenēzes periodā saņēma azatioprīnu devās no 5 līdz 15 mg/kg ķermeņa svara dienā, tika konstatēta dažādas pakāpes augļa patoloģija.

Teratogēnā darbība trušiem skaidri izpaudās, lietojot devas 10 mg/kg ķermeņa svara dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tablete: laktoze, kukurūzas ciete, preželatinizēta ciete, magnija stearāts, stearīnskābe.

Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols 400.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Sargāt no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

IMURAN ir iepakots polivinilhlorīda un alumīnija folijas blisteros pa 25 tabletēm katrā; vienā iepakojumā ir 100 tabletes (4 blisteri).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Drošības pasākumi

Medicīnas darbiniekiem, kuri rīkojas ar neapvalkotām IMURAN tabletēm, ir jāievēro attiecīgajā valstī spēkā esošie noteikumi par rīkošanos ar citotoksiskām vielām.

Ja tabletes apvalks nav bojāts, rīkošanās ar apvalkotām IMURAN tabletēm risku nerada. Apvalkotās IMURAN tabletes nedrīkst sadalīt daļās; ja apvalks nav bojāts, nekādi papildu piesardzības pasākumi nav nepieciešami.

Likvidēšana

IMURAN tabletes ir jālikvidē saskaņā ar attiecīgajā valstī spēkā esošajiem noteikumiem par bīstamu vielu iznīcināšanu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aspen Europe GmbH
Industriestr. 32-36
23843 Bad Oldesloe
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

98-0510

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

09.09.1998 / 24.10.2003.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Redakcija Nr. 16c
2009. gada jūnijs