

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IMURAN 50 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține azatioprină 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 74,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, ștanțate cu *IM 5* și cu o linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană nu are rolul de a diviza comprimatele în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

*Imuran* este utilizat ca antimetabolit imunosupresiv singur sau, mai frecvent, în combinație cu alți agenți (de obicei corticosteroizi) și metode care influențează răspunsul imun. Efectul terapeutic va fi evident numai după săptămâni sau luni și poate include reducerea dozei steroizilor, astfel reducând toxicitatea asociată unor doze ridicate precum și utilizării corticosteroide prelungite.

*Imuran*, în combinație cu corticosteroizi și/sau alți agenți sau proceduri imunosupresive, este indicat pentru creșterea supraviețuirii organelor transplantate, cum ar fi transplantul renal, cardiac și hepatic; reduce nevoia de corticosteroizi în cazul transplantului renal.

*Imuran* este indicat pentru tratamentul bolii intestinale inflamatorii moderate sau severe (BII) (boala Crohn sau colita ulcerativă) în cazul pacienților care necesită tratament corticosteroid, al pacienților care nu tolerează tratamentul corticosteroid, sau al pacienților refractari la alt tratament standard de primă linie.

*Imuran*, singur sau, cel mai frecvent, în combinație cu corticosteroizi și/sau alte medicamente și proceduri, a fost utilizat cu bune rezultate clinice (care pot include reducerea dozelor sau întreruperea corticosteroizilor) la o parte din pacienții cu următoarele afecțiuni:

- artrită reumatoidă gravă;
- lupus eritematos sistemic;
- dermatomiozită și polimiozită;
- hepatită cronică activă auto-imună;
- pemfigus vulgar;
- poliarterită nodoasă;
- anemie hemolitică autoimună;

- purpură trombocitopenică idiopatică cronică refractară la alte tratamente.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Atunci când calea orală este impracticabilă, poate fi administrat *Imuran* injectabil numai pe cale intravenoasă; totuși, această cale de administrare va fi întreruptă imediat ce calea orală este tolerată.

Pentru ghidare, poate fi consultată literatura medicală de specialitate, ca experiență clinică în condiții speciale.

### *Utilizarea la adulți*

#### *Dozarea la adulți cu transplant:*

În funcție de regimul imunosupresiv utilizat, pot fi administrate până la 5 mg/kg și zi oral în prima zi de tratament.

Doza de menținere este cuprinsă între 1-4 mg/kg/zi și trebuie adaptată cerințelor clinice și toleranței hematologice.

S-a evidențiat faptul că tratamentul cu *Imuran* trebuie menținut un timp nelimitat, chiar dacă sunt necesare doar doze mici, datorită riscului rejetului de grefă.

#### *Dozarea la adulți - alte indicații*

În general, doza inițială este de 1-3 mg/kg și zi și trebuie ajustată, în aceste limite, în funcție de răspunsul clinic (care poate să nu fie evident timp de săptămâni sau luni) și de toleranța hematologică.

Atunci când răspunsul terapeutic este evident, trebuie luată în considerare reducerea dozei de menținere până la nivelul minim compatibil cu menținerea răspunsului. În cazul în care nu apare nici o ameliorare a stării pacientului în 3 luni, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. Oricum, pentru pacienții cu BII, durata tratamentului trebuie să fie de minim 12 luni, iar răspunsul poate să nu fie aparent clinic decât după 3-4 luni de tratament.

Doza de întreținere necesară poate fi până la 1-3 mg/kg și zi, în funcție de condițiile clinice și de răspunsul individual, inclusiv toleranța hematologică.

#### *Dozarea pentru vârstnici: (vezi utilizarea la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică).*

Există o experiență limitată a administrării *Imuran* la vârstnici. Deși datele disponibile nu evidențiază o incidență mai mare a efectelor secundare la vârstnici față de celelalte grupuri de pacienți tratați cu *Imuran*, este recomandat ca dozele utilizate să aibă valorile minime (vezi *Dozarea în alte condiții*).

O atenție deosebită trebuie avută pentru monitorizarea răspunsului hematologic și pentru reducerea dozei de întreținere până la valoarea minimă care asigură răspunsul clinic.

### *Utilizarea la copii*

#### *Dozarea la copiii cu transplant:*

Vezi dozarea la adulții cu transplant.

#### *Dozarea pentru alte indicații terapeutice*

Vezi dozarea pentru adulți cu alte indicații.

#### *Dozarea la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică*

Deoarece farmacocinetica azatioprinei nu a fost studiată formal în cazul insuficienței renale și/sau hepatice, nu se pot da recomandări specifice privind doza. Deoarece afectarea funcției renale și/sau hepatice poate avea ca rezultat o eliminare redusă a azatioprinei și a metaboliților săi, trebuie luată în considerare reducerea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții trebuie monitorizați pentru efecte adverse asociate dozei (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

### *Pacienții cu deficit TPMT*

Pacienții cu o deficiență ereditară a enzimei tiopurinmetil tranferază (TPMT) prezintă un risc crescut de toxicitate severă cu azatioprină din dozele convenționale de azatioprină și, în general, necesită o reducere substanțială a dozei. Doza inițială optimă pentru pacienții cu deficiență homozigotă nu a fost stabilită (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Majoritatea pacienților cu deficit heterozigot de TPMT pot tolera dozele recomandate de azatioprină, însă unii pot necesita reducerea dozei. Sunt disponibile teste genotipice și fenotipice ale TPMT (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

### *Pacienții cu variantă NUDT15*

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de azatioprină (vezi pct. 4.4). Acești pacienți au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.4). Analiza genotipică a variantelor NUDT15 ar putea fi avută în vedere înainte de inițierea terapiei cu azatioprină. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

Trebuie luată în considerare genotiparea și fenotiparea pentru variantele de NUDT15 înainte de inițierea tratamentului cu tiopurină la toți pacienții (inclusiv copii și adolescenți) pentru a reduce riscul de leucocitopenie și alopecie severă, legate de tiopurină în special la populațiile asiatice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Interacțiuni cu alte medicamente*

Când inhibitorii xantin oxidazei, cum ar fi alopurinolul și azatioprina, sunt administrați concomitent, este esențial să se administreze numai 25% din doza obișnuită de azatioprină deoarece alopurinolul scade rata de catabolism a azatioprinei (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Azatioprina poate fi administrată cu alimente sau pe stomacul gol, dar pacienții trebuie să standardizeze metoda de administrare. Unii pacienți au simțit greață la prima administrare a azatioprinei. În cazul administrării orale, greața pare să fie ușurată prin administrarea comprimatelor după mese. Cu toate acestea, administrarea comprimatelor de azatioprină după mese poate reduce absorbția orală, prin urmare, după administrare, trebuie luată în considerare monitorizarea eficacității terapeutice (vezi pct. 4.8).

Doza nu trebuie administrată cu lapte sau produse lactate (vezi pct. 4.5). Azatioprina trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după administrarea laptelui sau a produselor lactate (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

*Imuran* este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la azatioprină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitatea la 6-mercaptopurină (6-MP) trebuie să avertizeze medicul asupra unei probabile hipersensibilități la *Imuran*.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Imunizarea cu vaccinuri vii poate determina infecții în organismele imunocompromise. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să nu primească vaccinuri vii până la cel puțin 3 luni după terminarea tratamentului cu azatioprină (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea concomitentă a azatioprinei cu ribavirin. Ribavirinul poate reduce eficacitatea azatioprinei și îi poate crește toxicitatea (vezi pct. 4.5).

#### *Monitorizare:*

Există unele riscuri în timpul utilizării *Imuran*. Acesta trebuie prescris numai în cazul în care pacientul poate fi monitorizat corespunzător pentru efectele toxice care pot apărea în timpul tratamentului.

O atenție deosebită trebuie avută pentru monitorizarea răspunsului hematologic și pentru reducerea dozei de întreținere până la valoarea minimă care asigură răspunsul clinic.

Este recomandat ca, în timpul primelor 8 săptămâni de tratament, hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor, să fie efectuată săptămânal sau mai frecvent dacă sunt utilizate doze mari sau în prezența unei afecțiuni renale și/sau hepatice. Frecvența efectuării hemoleucogramei poate fi redusă ulterior în timpul terapiei, dar este recomandat ca aceasta să fie repetată în fiecare lună, sau cel puțin o dată la 3 luni.

Valorile hemoleucogramelor pot continua să scadă după oprirea tratamentului, așadar la primul semn de scădere anormal de mare a numărului de leucocite sau trombocite, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

Pacienții care primesc *Imuran* trebuie instruiți să raporteze imediat orice apariție a unei infecții, a unei sângerări sau echimoze/hematoame neașteptate sau orice manifestare de supresie medulară. Supresia măduvei osoase este reversibilă dacă administrarea azatioprinei este întreruptă imediat.

Azatioprina este hepatotoxică, iar testele funcției hepatice vor fi monitorizate în mod curent în timpul tratamentului. Monitorizarea mai frecventă poate fi necesară la pacienții cu afectare hepatică preexistentă sau care primesc și altă terapie potențial hepatotoxică. Pacientul trebuie instruit să întrerupă imediat administrarea azatioprinei dacă icterul devine aparent.

Colestaza de sarcină a fost raportată ocazional în asociere cu tratamentul cu azatioprină (vezi pct. 4.6). Dacă apare colestaza de sarcină, este necesară o evaluare de la caz la caz având în vedere profilul risc-beneficiu al produsului (potențială retragere/reducere a dozei).

#### Pacienți cu deficit de TPMT

Există persoane cu o deficiență ereditară a enzimei tiopurinmetil tranferază (TPMT), care pot fi deosebit de sensibile la efectul mielosupresiv al azatioprinei și predispuse la dezvoltarea rapidă a unei supresii medulare, ca urmare a inițierii tratamentului cu *Imuran*. Această problemă poate fi exacerbată prin coadministrarea unor medicamente care inhibă TPMT, cum ar fi olsalazina, mesalazina sau sulfasalazina. De asemenea, a fost raportată o posibilă asociere între activitatea TPMT scăzută și leucemia secundară și mielodisplazia la persoanele care au primit 6-mercaptopurină (metabolitul activ al azatioprinei) în asociere cu alte citotoxice (vezi pct. 4.8). Anumite laboratoare efectuează teste pentru deficiența de TPMT, deși aceste teste nu au putut să identifice riscul de toxicitate severă la toți pacienții.

De aceea este necesară monitorizarea atentă a parametrilor hematologici.

Doza de azatioprină trebuie redusă atunci când acest medicament este administrat în combinație cu alte medicamente a căror toxicitate primară sau secundară o reprezintă mielosupresia (vezi pct. 4.5).

#### Hipersensibilitate

Pacienții suspectați a fi avut în trecut reacții de hipersensibilitate la 6-mercaptopurină nu trebuie să primească pro-medicamentul acesteia azatioprina, decât după testarea alergologică prealabilă care să ateste hipersensibilitatea la 6-mercaptopurină și nu la azatioprină. Pacienții cunoscuți cu hipersensibilitate la azatioprină trebuie să fie evaluați alergologic pentru sensibilitate la 6-mercaptopurină, înaintea inițierii tratamentului cu 6-mercaptopurină.

#### Pacienții cu variantă a NUDT15

Pacienții care prezintă gena NUDT15 cu mutație moștenită sunt expuși unui risc crescut de toxicitate severă cauzată de azatioprină, cum ar fi leucopenie și alopecie în stadiu incipient, în urma unor doze convenționale de tratament cu tiopurine. Aceștia au nevoie, în general, de o reducere a dozei, în special cei cu varianta NUDT15 homozigotă (vezi pct. 4.2). Frecvența NUDT15 c.415C>T are o variabilitate etnică de aproximativ 10% la persoanele din Asia de Est, 4% la hispanici, 0,2% la europeni și 0% la africani. În orice caz, este necesară monitorizarea atentă a hemoleucogramei.

#### Insuficiență renală și/sau hepatică

S-a sugerat că toxicitatea *Imuran* poate fi crescută în prezența insuficienței renale, dar studiile controlate nu au susținut această afirmație.

Cu toate acestea, este recomandat ca dozele utilizate să aibă valoarea minimă eficace, și să existe monitorizarea atentă a răspunsului hematologic. Astfel, dozele trebuie reduse în cazul apariției toxicității hematologice.

Este necesară acordarea unei atenții deosebite în timpul administrării *Imuran* pacienților cu disfuncție hepatică, iar hemoleucograma și testele de funcționare hepatică trebuie efectuate în mod regulat. La astfel de pacienți metabolismul *Imuran* poate fi afectat, astfel încât doza *Imuran* trebuie redusă la valoarea minimă recomandată. Dozele trebuie reduse în cazul apariției toxicității hepatice sau hematologice.

#### Sindromul Lesch-Nyhan

Există dovezi limitate care sugerează că azatioprina nu este benefică pentru pacienții cu deficit de hipoxantin-guanină-fosforibosil transferază (sindromul Lesch-Nyhan). Prin urmare, având în vedere metabolismul anormal la acești pacienți, utilizarea azatioprinei nu este recomandată.

#### Efect mutagen

Anomaliile cromozomiale au apărut atât în cazul bărbaților cât și al femeilor tratate cu *Imuran*. Este dificil de stabilit rolul *Imuran* în dezvoltarea acestor malformații.

Prezența malformațiilor cromozomiale, care dispar cu timpul, a fost demonstrată la nivelul limfocitelor produșilor de concepție ai pacienților tratați cu *Imuran*. Cu excepția unor cazuri extrem de rare, nu au fost observate anomalii fizice în cazul produșilor de concepție ai pacienților tratați cu *Imuran* (vezi pct. 4.6). S-a arătat că azatioprina și lumina ultravioletă au efect sinergic de producere de rupturi cromozomiale în cazul pacienților tratați cu azatioprină pentru diferite afecțiuni.

#### Efectul asupra fertilității

Ameliorarea insuficienței renale cronice prin transplantul renal implicând administrarea *Imuran* a fost însoțită de îmbunătățirea fertilității atât la bărbații cât și la femeile care au primit transplantul (vezi pct 4.6 *Folosirea în timpul sarcinii și alăptării*)

#### Efect carcinogen

Pacienții cărora li se administrează terapie imunosupresivă, incluzând terapia cu azatioprină, sunt expuși unui risc crescut de a dezvolta tulburări limfoproliferative și alte tulburări maligne, în special neoplasm cutanat (melanom și non-melanom), sarcoame (Kaposi și non-Kaposi) și neoplasm cervical uterin in situ. Riscul crescut pare să fie legat de intensitatea și durata imunosupresiei. S-a raportat că întreruperea imunosupresiei poate determina regresia parțială a tulburării limfoproliferative.

Prin urmare, utilizarea unei scheme de tratament care conține mai multe substanțe imunosupresive (inclusiv tiopurine) trebuie făcută cu atenție, deoarece poate duce la apariția de tulburări limfoproliferative, unele ducând chiar la decese raportate. Administrarea concomitentă a unei asocieri de mai multe substanțe imunosupresive crește riscul de tulburări limfoproliferative asociate cu virusul Epstein-Barr (VEB).

Pacienții care primesc mai mulți agenți imunosupresori pot prezenta riscul supra-imunodepresiei, astfel încât această terapie va fi menținută cu cele mai mici doze eficiente. Așa cum se obișnuiește în cazul pacienților cu risc crescut de cancer al pielii, expunerea la razele solare sau la lumina UV va fi limitată prin purtarea de îmbrăcăminte protectoare și folosind un ecran solar cu un factor protector mare.

Au existat cazuri de limfom hepato-splenic cu celule T la administrarea azatioprinei singură sau în asociere cu agenți anti-TNF sau alte imunosupresoare la pacienți cu boli inflamatorii intestinale (vezi pct. 4.8) cât și în afara acestei categorii.

#### Sindrom de activare macrofagică

Sindromul de activare macrofagică este o afecțiune cunoscută, care poate pune în pericol viața și care poate apărea în asociere cu bolile autoimune, în special cu boala inflamatorie intestinală (BII); ar putea exista o posibilă susceptibilitate crescută de dezvoltare a acestei afecțiuni în asociere cu utilizarea azatioprinei. Dacă apare sindromul de activare macrofagică sau dacă este suspectat, evaluarea și terapia trebuie începute cât mai curând posibil, iar tratamentul cu azatioprină trebuie oprit. Medicii trebuie să fie atenți la simptomele de infecție, cum sunt infecțiile cu VEB și citomegalovirus (CMV), întrucât aceștia sunt factori declanșatori cunoscuți pentru sindromul de activare macrofagică.

### Tulburări metabolice și de nutriție

Administrarea analogilor de purină, azatioprină și mercaptopurină, poate interfera cu calea niacinei, putând conduce la deficit de acid nicotinic (pelagră). Au fost raportate puține cazuri legate de utilizarea azatioprinei, în special la pacienții cu IBD (boală Crohn, colită ulcerativă). Trebuie luat în considerare diagnosticul de pelagră la pacienții care prezintă erupții cutanate localizate pigmentate (dermatită), gastroenterită (diaree) sau deficite neurologice, inclusiv declin cognitiv (demență). Trebuie inițiată o îngrijire medicală adecvată cu suplimente de niacină/nicotinamidă și trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea administrării azatioprinei.

### Infectarea cu virusul varicelo-zosterian (vezi de asemenea pct. 4.8 Reacții adverse)

Infectarea cu virusul varicelo-zosterian (VZV; virusul care produce varicelă și herpes zoster) poate deveni severă în timpul administrării de medicație imunosupresoare. Trebuie să fie luate precauții în special cu respectarea următoarelor:

Înainte de a începe administrarea de imunosupresoare, trebuie verificat dacă pacientul are istoric de VZV. Pot fi utilizate teste serologice pentru determinarea expunerii anterioare. Pacienții care nu au un istoric de expunere la virus, trebuie să evite contactul cu persoane cu varicelă sau herpes zoster. Dacă pacientul este expus la VZV trebuie luate măsuri speciale pentru a evita contactul cu persoane cu varicelă sau herpes zoster și trebuie luată în considerare imunizarea pasivă cu imunoglobuline anti-VZV (VZIG sau VariZIG). Dacă pacientul este infectat cu VZV trebuie luate măsuri speciale precum terapia antivirală.

### Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP, o infecție oportunistă cauzată de virusul JC (*virusul John Cunningham*), a fost raportată la pacienții care au primit azatioprină împreună cu alți agenți imunosupresori. Terapia imunosupresivă trebuie oprită la primul semn sau simptome sugestive pentru LMP și o evaluare adecvată trebuie efectuată pentru stabilirea unui diagnostic (vezi pct. 4.8).

### Hepatita B (vezi pct. 4.8)

Purtătorii virusului hepatitei B (definiți ca pacienți pozitivi pentru antigenul de suprafață al hepatitei B [HBsAg] mai mult de șase luni) sau pacienții cu infecție HBV precedentă documentată, care primesc imunosupresoare, prezintă risc de reactivare a replicării HVB, cu creșteri asimptomatice în ser ale nivelurilor de ADN viral B și ALT. Se pot lua în considerare recomandări locale care includ terapia profilactică cu medicamente anti-HBV orale.

### Agenți neuromusculari

O atenție deosebită este necesară atunci când azatioprina este administrată concomitent cu agenți neuromusculari cum ar fi tubocurarina sau succinilcolina (vezi pct. 4.5). De asemenea, poate potența blocul neuromuscular produs de agenți de depolarizare, cum ar fi succinilcolina (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să informeze medicul anestezist cu privire la tratamentul cu azatioprină înainte de operație.

### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Alimente, lapte și produse lactate*

Administrarea azatioprinei împreună cu alimente poate scădea ușor expunerea sistemică, dar este puțin probabil să aibă o semnificație clinică (vezi pct. 4.8). Prin urmare, azatioprina poate fi administrată cu alimente sau pe stomacul gol, dar pacienții trebuie să standardizeze metoda de administrare. Doza nu trebuie luată cu lapte sau produse lactate, deoarece conține xantin oxidază, o enzimă care metabolizează 6-mercaptopurina și poate duce, prin urmare, la scăderea concentrațiilor plasmatice de 6-mercaptopurină (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### *Vaccinuri:*

Activitatea imunosupresivă a *Imuran* poate avea ca rezultat un răspuns atipic și cu efecte negative asupra organismului față de vaccinurile cu germeni vii. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să nu primească vaccinuri cu germeni vii până la cel puțin 3 luni după terminarea tratamentului cu azatioprină (vezi pct. 4.4).

Este posibil ca răspunsul la vaccinurile cu germeni inactivați să fie diminuat, un astfel de răspuns fiind observat în cazul vaccinului hepatitic B pe pacienții sub tratament cu azatioprină și corticosteroizi.

Un studiu clinic limitat a indicat faptul că dozele standard terapeutice de *Imuran* nu afectează într-un mod nociv pentru organism răspunsul la vaccinul polivalent pneumococic, așa cum a rezultat din observarea concentrației medii a anticorpilor specifici anti-capsulari.

#### Efectul altor medicamente asupra azatioprinei

##### *Ribavirina*

Ribavirina este un inhibitor al enzimei inozin-monofosfat-dehidrogenaza (IMPDH) determinând o scădere a formării de nucleotide active 6-tioguaninice. După administrarea concomitentă a unui prodrug al azatioprinei cu ribavirina a fost raportată mielosupresie severă. Din această cauză nu se recomandă administrarea concomitentă a azatioprinei cu ribavirina (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Agenți citostatici/mielosupresivi:*

Atunci când este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă a medicamentelor citostatice, sau a medicamentelor cu efect mielosupresiv, cum ar fi penicilamina. Există rapoarte clinice contradictorii despre interacțiunea dintre *Imuran* și cotrimoxazol, care a determinat modificări hematologice grave.

A existat un raport care a sugerat că modificările hematologice pot apărea datorită administrării concomitente a *Imuran* și captopril.

S-a sugerat faptul că cimetidina și indometacinul pot avea efect mielosupresiv, care poate fi crescut prin administrarea concomitentă a *Imuran*.

##### *Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol și alți inhibitori ai xantin oxidazei :*

Activitatea xantin oxidazei este inhibată de alopurinol, oxipurinol și tiopurinol, care are ca rezultat o conversie redusă a acidului 6-tioinozinic biologic activ la acidul 6-tiouric, inactiv biologic. Atunci când alopurinol, oxipurinol și/sau tiopurinol sunt administrate concomitent cu 6-mercaptopurină sau azatioprină, doza de 6-mercaptopurină sau azatioprină trebuie redusă la 1/4 din doza inițială (vezi pct. 4.2).

Alți inhibitori ai xantin oxidazei, cum ar fi febuxostatul, pot scădea metabolismul azatioprinei. Administrarea concomitentă nu este recomandată, deoarece datele sunt insuficiente pentru a determina o reducere adecvată a dozei.

##### *Agenți blocați neuromusculari:*

Există dovezi clinice care arată că *Imuran* antagonizează efectul relaxanților musculari care nu depolarizează cum ar fi curare, d-tubocurarină și pancuroniu. Datele experimentale confirmă că azatioprina poate potența blocarea neuromusculară produsă de agenții de depolarizare, cum ar fi succinilcolina, și poate reduce blocul produs de agenții non-depolarizanți cum ar fi tubocurarina.

Există o variabilitate considerabilă a intensității acestei interacțiuni.

##### *Warfarină:*

A fost raportată inhibarea efectului anticoagulant al warfarinei, atunci când a fost administrată în asociere cu azatioprină.

##### *Aminosalicilați:*

Având în vedere evidențierea *in vitro* și *in vivo* a faptului că derivații aminosalicilați (de ex. olsalazină, mesalazină sau sulfasalazină) inhibă enzima TPMT, aceștia trebuie administrați cu precauție pacienților care primesc concomitent *Imuran* (vezi 4.4 Precauții speciale pentru utilizare).

### *Metotrexat*

Metotrexatul, administrat oral în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> a determinat creșterea ASC-ului pentru mercaptopurină cu aproximativ 31% iar metotrexatul administrat intravenos în doză de 2 sau 5 g/m<sup>2</sup> a determinat creșterea ASC-ului pentru mercaptopurină cu 69% și respectiv 93%. Astfel, la administrarea concomitentă a mercaptopurinei cu doze mari de metotrexat, doza de mercaptopurină trebuie ajustată în vederea menținerii unui număr corespunzător de celule albe.

### *Infliximab*

Au fost observate interacțiuni între azatioprină și infliximab. Pacienții tratați cu azatioprină au avut creșteri tranzitorii ale nivelului nucleotidului 6-tioguanină (un metabolit activ al azatioprinei) și o scădere a numărului mediu de leucocite, în primele săptămâni de la perfuzia cu infliximab, care au revenit la niveluri normale după 3 luni.

### *Alte interacțiuni:*

S-a arătat că furosemidul afectează metabolizarea azatioprinei de către țesutul hepatic uman *in vitro*. Semnificația clinică nu este cunoscută.

## Efectul mercaptopurinei asupra altor medicamente

### *Anticoagulante*

A fost raportată inhibiția efectului anticoagulant al warfarinei și al acenocumarolului, în cazul administrării concomitente cu azatioprină. Din această cauză, pot fi necesare doze mai mari de anticoagulant. Se recomandă monitorizarea cu atenție a testelor de coagulare la administrarea concomitentă a anticoagulantelor cu azatioprină.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Fertilitatea*

Nu este cunoscut efectul tratamentului cu azatioprină asupra fertilității.

### *Sarcină*

A fost evidențiată o transmitere importantă transplacentară și transamniotică a azatioprinei și a metaboliților săi de la mamă la făt.

*Imuran* nu trebuie administrat în timpul sarcinii fără evaluarea atentă a riscului și beneficiului.

### *Mutageneza*

Evidențierea teratogenității *Imuran* la om este echivocă. Ca și în cazul celorlalte chimioterapice citotoxice, sunt necesare măsuri contraceptive corespunzătoare, atunci când unul din parteneri primește *Imuran*.

Anomaliile cromozomiale, care dispar cu timpul, au fost demonstrate în limfocitele descendenților pacienților tratați cu *Imuran*. Cu excepția unor cazuri extrem de rare, nu s-au observat dovezi fizice evidente de anomalie la descendenții pacienților tratați cu *Imuran*. Azatioprina și lumina ultravioletă de lungă undă s-au dovedit a avea un efect clastogen sinergic la pacienții tratați cu azatioprină pentru o serie de afecțiuni (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de nou-născuți prematuri sau subponderali în urma tratamentului cu azatioprină, și în special în combinație cu corticosteroizi. Au fost raportate, de asemenea, avorturi spontane în urma tratamentului cu azatioprină.

Azatioprina și/sau metaboliții săi au fost găsiți în concentrații scăzute în sângele fetal și în lichidul amniotic după administrarea maternă a azatioprinei.

O parte din nou-născuții ale căror mame au luat azatioprină în timpul sarcinii au prezentat leucopenie și/sau trombocitopenie. Este recomandată o atenție deosebită în cazul monitorizării hematologice în timpul sarcinii.

Colestaza de sarcină a fost raportată ocazional în asociere cu tratamentul cu azatioprină. Diagnosticarea precoce și întreruperea tratamentului cu azatioprină ar putea minimiza impactul asupra fătului. Totuși, dacă se

confirmă colestaza de sarcină, trebuie efectuată o evaluare atentă a beneficiului pentru mamă și a impactului asupra fătului (vezi pct. 4.4).

#### Alăptare

6-mercaptopurina a fost identificată în colostru și în laptele mamelor care au primit tratament cu azatioprină. Datele disponibile au arătat că nivelurile excretate din laptele matern sunt scăzute. Din datele limitate disponibile, riscul la nou-născuți/sugari este considerat puțin probabil, dar nu poate fi exclus.

Se recomandă ca femeile care primesc azatioprină să evite alăptarea dacă beneficiile nu depășesc riscurile potențiale.

Dacă se ia o decizie de a alăpta, deoarece 6-mercaptopurina este un imunosupresor puternic, copilul alăptat trebuie monitorizat îndeaproape pentru semne de imunosupresie, leucopenie, trombocitopenie, hepatotoxicitate, pancreatită sau alte simptome ale expunerii la 6-mercaptopurină.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date despre efectul azatioprinei asupra capacității de a conduce mașina sau de a manipula utilaje. Din farmacologia medicamentului, nu poate fi prevăzut un efect dăunător asupra acestor activități.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Pentru acest medicament nu există documentație clinică modernă care poate fi utilizată ca suport în determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Incidența reacțiilor adverse poate varia în funcție de indicație și de modul de administrare.

Cele mai importante reacții adverse includ supresia măduvei osoase, cel mai frecvent exprimată ca leucopenie, trombocitopenie sau anemie; infecții virale, fungice și bacteriene; leziuni hepatice care pot pune viața în pericol; hipersensibilitate, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

Următoarele categorii au fost utilizate pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente  $\geq 1/10$ , frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ , mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ , foarte rare  $< 1/10000$ , cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sistemul din organism	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții virale, fungice și bacteriene la pacienții cu transplant, ce primesc azatioprină în combinație cu alți agenți imunosupresivi
	Mai puțin frecvente	Infecții virale, fungice și bacteriene la alte populații de pacienți
	Foarte rare	Au fost raportate cazuri de LMP asociate cu virusul JC ca urmare a utilizării azatioprinei în asociere cu alte imunosupresoare (vezi pct. 4.4).
Neoplasme benigne și maligne (incluzând chisturi și polipi)	Rare	Neoplasme care includ limfoamele Hodgkin, cancerele de piele (melanoame și nonmelanoame), sarcoame (Kaposi și non – Kaposi) cancerul cervical uterin in situ, leucemie mieloidă acută și mielodisplazie (vezi de asemenea pct.4.4 Atenționări și precauții speciale).
	Cu frecvență necunoscută	Limfom hepatosplenic cu celule T (vezi pct. 4.4).
Sânge și boli ale sistemului limfatic	Foarte frecvente	Leucopenie, deprimarea funcției măduvei osoase
	Frecvente	Trombocitopenie
	Mai puțin frecvente	Anemie

	Rare	Agranulocitoză, pancitopenie, anemie aplastică, anemie megaloblastică, hipoplazie eritroidă
Tulburări imunologice	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate
	Foarte rare	Sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Pneumonie reversibilă
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Greață
	Mai puțin frecvente	Pancreatită
	Foarte rare	Colită, diverticulită și perforație intestinală raportate la pacienții cu transplant, diaree severă la pacienții cu boală inflamatorie intestinală
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Pelagră (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni hepato-biliare	Mai puțin frecvente	Colestază și colestază de sarcină
	Rare	Modificări hepatice grave (cu risc letal)
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Testul funcției hepatice anormal
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Rare	Alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Sindromul Sweet (dermatoză neutrofilă febrilă acută), fotosensibilitate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Infecții și infestări*

Persoanele care primesc *Imuran* în monoterapie sau în combinație cu alți agenți imunosupresivi, în mod particular corticosteroizi, au arătat o susceptibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene, inclusiv infecții atipice sau severe cu virusul varicelo-zosterian și alți agenți infecțioși (vezi de asemenea și pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale*).

##### *Neoplasme benigne și maligne (incluzând chisturi și polipi)*

Riscul de a dezvolta limfoame Hodgkin și alte tumori maligne, în special cancere ale pielii (melanoame și nonmelanoame), sarcoame (Kaposi și non – Kaposi) și cancer cervical uterin in situ este crescut la pacienții care primesc medicamente imunosupresoare, în special la primitorii de transplant care primesc terapie agresivă, deci o astfel de terapie va fi menținută la cele mai mici doze eficiente. Riscul crescut de a dezvolta limfoame non-Hodgkin la pacienții imunodeprimați cu poliartrită reumatoidă comparat cu populația generală este legat cel puțin în parte de boala însăși.

Au existat cazuri rare de leucemie mieloidă acută și mielodisplazie (unele asociate cu anomalii cromozomiale)

##### *Sânge și boli ale sistemului limfatic*

*Imuran* poate fi asociat cu o supresie reversibilă, dependentă de doză a funcției medulare, exprimată cel mai frecvent prin leucopenie, iar uneori și ca anemie și trombocitopenie și rar ca agranulocitoză, pancitopenie și anemie aplastică. Acestea apar în mod particular la pacienții predispuși la mielotoxicitate, cum sunt aceia cu deficit de TPMT, cu insuficiență renală sau hepatică și la acei pacienți la care nu poate fi redusă doza de *Imuran* atunci când primesc concomitent terapie cu alopurinol.

Asociat tratamentului cu *Imuran*, a fost observată creșterea reversibilă, în funcție de doză, a volumului mediu corpuscular și a cantității de hemoglobină din eritrocite. Au fost de asemenea observate modificări medulare megaloblastice, dar anemia megaloblastică gravă și hipoplazia eritroidă sunt rare.

##### *Tulburări imunologice*

Diferite sindroame clinice, care par să fie manifestări idiosincrazice ale hipersensibilității, au fost descrise ocazional după administrarea *Imuran*. Manifestările clinice includ stare generală proastă, amețeală, greață, vărsături, diaree, febră, frisoane, exantem, erupție, eritem nodos, vasculită, mialgie, artralgie, hipotensiune, disfuncție renală, disfuncție hepatică și colestază (vezi reacții hepato-biliare).

În numeroase cazuri, reapariția acestora a fost confirmată în asociere cu *Imuran*.

Oprirea imediată a tratamentului cu azatioprină și instituirea unui suport circulator au dus la dispariția simptomelor în majoritatea cazurilor.

La foarte rarele cazuri de deces raportate a contribuit o altă patologie de bază.

Ca urmare a reacției de hipersensibilitate la *Imuran*, necesitatea continuării administrării *Imuran* trebuie luată în considerare cu atenție, în funcție de patologia individuală.

#### *Reacții adverse gastrointestinale*

O mică parte din pacienți au prezentat greață de la prima doză de *Imuran*. Această manifestare poate fi ameliorată prin administrarea comprimatelor după masă.

Unele complicații grave, incluzând colită, diverticulită și perforație intestinală, au fost descrise în cazul pacienților cu transplant care au primit tratament imunosupresiv. Oricum, etiologia nu este clar stabilită, manifestările putând fi asociate dozelor mari de corticosteroizi. Diaree severă, recurentă, a fost raportată în cazul pacienților tratați cu *Imuran* pentru boală inflamatorie intestinală.

În cazul tratării acestor pacienți trebuie luată în considerare posibilitatea ca exacerbarea simptomelor să fie asociată acțiunii medicamentului.

Pancreatita a fost raportată într-un număr mic de cazuri în timpul tratamentului cu *Imuran*, în special în cazul pacienților cu transplant renal și al celor diagnosticați cu boală inflamatorie intestinală.

Există dificultăți în corelarea pancreatitei cu administrarea medicamentului, deși a fost confirmată reapariția acesteia în asociere cu *Imuran*.

#### *Afecțiuni hepato-biliare*

Colestaza și deteriorarea funcției hepatice au fost raportate ocazional în asociere cu administrarea *Imuran*, fiind de obicei reversibile o dată cu întreruperea tratamentului. Aceasta poate fi asociată cu simptome legate de hipersensibilitate (vezi Tulburări imunologice).

Modificări hepatice grave, care pot pune viața în pericol, au fost observate cu frecvența rară în asociere cu administrarea cronică de azatioprină la pacienții cu transplant. Datele histopatologice evidențiază dilatații sinusoidale, peliosis hepatis, boală veno-ocluzivă și hiperplazie regenerativă nodulară. În unele cazuri întreruperea tratamentului cu azatioprină a condus la ameliorarea temporară sau permanentă a histologiei și simptomatologiei hepatice.

#### *Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat*

Căderea părului a fost descrisă într-un număr de cazuri în care pacienții au primit azatioprină și alți agenți imunosupresivi. În numeroase cazuri aceasta a fost rezolvată spontan, în ciuda continuării tratamentului. Relația dintre alopecie și tratamentul cu azatioprină este incertă.

#### Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii se așteaptă să fie aceleași ca la adulți.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail : [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### ***Semne și simptome***

O infecție inexplicabilă, ulceratii ale gâtului, echimoze/hematoame și sângerările sunt principalele semne ale supradozării *Imuran* și sunt rezultatul supresiei medulare care poate fi maximă după 9-14 zile. Este mai probabil ca aceste semne să fie manifeste ca urmare a supradozării cronice decât după o singură supradoză acută. A fost raportat un caz în care un pacient a ingerat o singură supradoză de 7,5 g azatioprină.

Efectele toxice imediate ale acestei supradoze au fost greața, vărsăturile și diareea, urmate de o ușoară leucopenie și modificări ușoare ale funcției hepatice. Recuperarea a fost fără probleme.

### ***Tratament***

Nu există un antidot specific. A fost folosit lavajul gastric. Este necesară monitorizarea ulterioară, cu efectuarea hemoleucogramei, pentru a permite instituirea unui tratament prompt în cazul apariției unor efecte adverse. Măsurile active (cum ar fi utilizarea cărbunelui activat) pot să nu fie eficiente în cazul supradozei cu azatioprină, cu excepția cazului în care procedura poate fi întreprinsă în 60 de minute de la ingestie.

Valoarea dializei în cazul pacienților care au luat o supradoză de *Imuran* nu este cunoscută, deși azatioprina este parțial dializabilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori; imunosupresori; alte imunosupresoare.

Cod ATC: L04 AX01

Azatioprina este un imidazol derivat din 6-mercaptopurină (6-MP). Este rapid separat *in vivo* în 6-MP și nucleul metilnitroimidazol. 6-MP traversează rapid membrana celulară și este convertit intracelular într-un număr de tioanalogi purinici, care includ principalul nucleotid activ, acidul tioinozinic. Rata de conversie variază de la o persoană la alta. Nucleotidele nu traversează membrana celulară și astfel nu circulă în fluidele organismului. Indiferent dacă este administrat direct sau este derivat *in vivo* din azatioprină, 6-MP este eliminat în principal ca acid tiouric, metabolit oxidat inactiv.

Această oxidare este datorată xantin oxidazei, o enzimă care este inhibată de alopurinol. Activitatea metilnitroimidazolului nu a fost clar definită. Oricum, în unele sisteme pare să modifice activitatea azatioprinei, față de cea a 6-MP. Determinarea concentrației plasmatică a azatioprinei sau a 6-MP nu are valoare de prognostic cu privire la eficacitatea sau toxicitatea acestor componente.

### ***Mod de acțiune :***

În timp ce modul precis de acțiune rămâne a fi elucidat, sunt sugerate unele mecanisme, care includ:

1. eliberarea 6-MP care acționează ca un antimetabolit purinic.
2. posibila blocare a grupărilor -SH prin alchilare.

3. inhibarea unor căi din biosinteza acizilor nucleici, astfel prevenind proliferarea celulelor implicate în determinarea și amplificarea răspunsului imun.
4. deteriorarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) prin încorporarea tioanalogilor purinici.

Datorită acestor mecanisme, efectul terapeutic al *Imuran* poate fi evident numai după câteva săptămâni sau luni de tratament.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Azatioprina pare să fie bine absorbită din tractul gastrointestinal superior.

Deși nu există studii privind efectul alimentelor administrate concomitent cu azatioprină, s-au efectuat studii farmacocinetice cu 6-mercaptopurină care sunt relevante pentru azatioprină. Biodisponibilitatea medie relativă a 6-mercaptopurinei a fost cu aproximativ 27% mai scăzută după administrare cu alimente și lapte comparativ cu un repaus peste noapte. 6-mercaptopurina nu este stabilă în lapte datorită prezenței xantin oxidazei (30% degradare în decurs de 30 de minute) (vezi pct. 4.4). Azatioprina poate fi administrată cu alimente sau pe stomacul gol, dar pacienții trebuie să standardizeze metoda de administrare. Doza nu trebuie administrată cu lapte sau produse lactate (vezi pct. 4.2).

După administrarea orală a [<sup>35</sup>S] -azatioprinei, radioactivitatea plasmatică maximă apare la 1-2 ore și se descompune cu un timp de înjumătățire de 4-6 ore. Aceasta nu este o estimare a timpului de înjumătățire al azatioprinei în sine, dar reflectă eliminarea din plasmă a azatioprinei și a metabolizilor care conțin [<sup>35</sup>S] ai medicamentului. Ca o consecință a metabolizării rapide și extinse a azatioprinei, doar o fracțiune din radioactivitatea măsurată în plasmă este compusă din medicament nemetabolizat. Studiile în care concentrația plasmatică a azatioprinei și a 6-mercaptopurinei a fost determinată după administrarea intravenoasă a azatioprinei au estimat că plasma medie T<sub>1/2</sub> pentru azatioprină este cuprinsă între 6-28 minute și plasma medie T<sub>1/2</sub> pentru 6-mercaptopurina să fie în intervalul 38-114 minute după administrarea intravenoasă a medicamentului.

Azatioprina este în principal excretată sub formă de acid uric 6-tiouric în urină. 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol a fost, de asemenea, detectat în urină sub forma unui produs excretor minor. Acest lucru ar indica faptul că, mai degrabă azatioprina este scindată exclusiv prin atacul nucleofil la poziția 5 a inelului nitroimidazol pentru a genera 6-mercaptopurină și 1-metil-4-nitro-5-(S-glutation) imidazol. O mică parte din medicament poate fi scindată între atomul S și inelul purinic. Numai o cantitate mică de doză de azatioprină administrată este excretată nemetabolizată în urină.

### Biotransformare

Thiopurina S-metil transferaza (TPMT)

Activitatea TPMT este invers proporțională cu concentrația nucleotidică a tioguaninei derivate din 6-mercaptopurină din celulele roșii din sânge, concentrațiile nucleotidice ale tioguaninei mai mari având ca rezultat o reducere mai mare a numărului de celule albe din sânge și a numărului de neutrofile. Persoanele cu deficiență de TPMT dezvoltă concentrații nucleotidice citotoxice foarte mari.

Testarea genotipică poate determina modelul alelic al unui pacient. În prezent, 3 alele - TPMT\*2, TPMT\*3A și TPMT\*3C - reprezintă aproximativ 95% din persoanele cu niveluri reduse de activitate TPMT. Aproximativ 0,3% (1: 300) dintre pacienți au două alele non-funcționale (deficit homozigot) ale genei TPMT și au activitate enzimatică mică sau deloc detectabilă. Aproximativ 10% dintre pacienți au o alelă non-funcțională TPMT (deficit heterozigot) care conduce la activitate TPMT scăzută sau intermediară, iar 90% dintre indivizi au activitate TPMT normală cu două alele funcționale. De asemenea, poate exista un grup de aproximativ 2% care au o activitate TPMT foarte mare. Testarea fenotipică determină nivelul nucleotidelor tiofurină sau activitatea TPMT în celulele roșii din sânge și poate fi, de asemenea, informativă (vezi pct. 4.4).

Studiile pe șoareci cu <sup>35</sup>S-azatioprină nu au arătat concentrații anormal de mari în țesuturi, dar o mică parte din <sup>35</sup>S a fost găsit la nivel cerebral.

Nivelurile plasmatiche ale azatioprinei și 6-mercaptopurinei nu sunt bine corelate cu eficacitatea terapeutică sau cu toxicitatea *Imuran*.

Varianta NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Studiile recente indică existența unei asocieri strânse între varianta NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] a NUDT15 (cunoscută și sub denumirea de NUDT15 R139C [rs116855232]), despre care se crede că duce la o pierdere a funcției enzimei NUDT15, și manifestările de toxicitate mediată de tiopurină, de exemplu leucopenie și alopecie. Frecvența de apariție a NUDT15 c.415C>T are o variabilitate de origine etnică de 9,8% la persoanele originare din estul Asiei, 3,9% la hispanici, 0,2% la europeni și 0,0% la africani, ceea ce indică un risc crescut pentru populațiile de origine asiatică. Pacienții care sunt homozigoți pentru varianta NUDT15 (alele de risc NUDT15) prezintă un risc excesiv de toxicitate datorată tiopurinei comparativ cu homozigoții C.

Reducerea dozelor de tiopurină la pacienții care sunt purtători ai variantelor NUDT15 poate scădea riscul de toxicitate pe care îl prezintă aceștia. Prin urmare, analiza genotipală care determină genotipul NUDT15 trebuie efectuată la toți pacienții, inclusiv copii și adolescenți, înainte de inițierea tratamentului cu tiopurină (vezi pct. 4.2). Se recomandă ca medicul prescriptor să stabilească dacă este necesară o reducere a dozei, în funcție de răspunsul la tratament al pacientului precum și de profilul genetic al acestuia.

Pacienții care prezintă variante atât ale enzimei NUDT15 cât și a enzimei TPMT sunt semnificativ mai puțin toleranți la tiopurine decât cei cu alele de risc la numai una din aceste două gene.

Mecanismul toxicității datorate tiopurinei, asociată NUDT15, nu este cunoscut cu precizie.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii supraponderali*

Într-un studiu clinic desfășurat în SUA, 18 copii (cu vârste între 3 și 14 ani) au fost împărțiți în mod egal în două grupuri în funcție de raportul greutate înălțime mai mare sau mai mic de percentila 75. Fiecare copil urma tratament de întreținere cu 6-mercaptopurină și doza a fost calculată în funcție de suprafața lui corporală. ASC<sub>0-∞</sub> medie a 6-mercaptopurinei în grupul cu raportul greutate înălțime peste percentila 75 a fost de 2,4 ori mai mică decât cea înregistrată în cadrul grupului cu raportul greutate înălțime sub percentila 75. Din această cauză copiii considerați a fi supraponderali pot avea nevoie de doze de azatioprină la limita superioară a intervalului posologic și se recomandă monitorizarea atentă a răspunsului la tratament (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Studiile cu azatioprină nu au evidențiat diferențe între farmacocinetica 6-mercaptopurinei la pacienții uremici comparativ cu pacienții cărora li s-a făcut transplant renal. Întrucât se cunosc foarte puține despre metabolii activi ai azatioprinei în insuficiența renală, se recomandă precauție în cazul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Azatioprina și/sau metabolii săi sunt eliminați prin hemodializă cu aproximativ 45% dintre metabolii radioactivi eliminați în timpul unei dialize de 8 ore.

#### *Insuficiență hepatică*

Un studiu cu azatioprină a fost efectuat la 3 grupuri de pacienți cu transplant renal: pacienți fără afectare hepatică, pacienți cu afectare hepatică (dar fără ciroză) și pacienți cu afectare hepatică și ciroză. Studiul a evidențiat că expunerea la 6-mercaptopurină a fost de 1,6 ori mai mare la pacienții cu afectare hepatică (dar fără ciroză) și de 6 ori mai mare la pacienții cu afectare hepatică și ciroză, comparativ cu pacienții fără afectare hepatică. Din această cauză, se recomandă luarea în considerare a posibilității de reducere a dozei la pacienții cu afectare hepatică (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Efect teratogen:*

Studiile pe șobolani, șoareci și iepuri gestați, care au utilizat azatioprina în doze cuprinse între 5-15 mg/kg corp/zi în perioada de organogeneză, au arătat grade variate de malformații fetale.

Teratogenitatea a fost evidentă la iepuri la o doză de 10 mg/kg corp/zi.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu:*

lactoză monohidrat,  
amidon de porumb,  
amidon pregelatinizat,  
stearat de magneziu,  
acid stearic.

#### *Film:*

hipromeloză,  
macrogol 400.

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 blistere din Al/PVC a câte 25 comprimate filmate.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manevrarea în condiții de siguranță:

Persoanele de specialitate care manevrează comprimatele nefilmate de *Imuran* trebuie să urmeze instrucțiunile pentru manevrarea medicamentelor citotoxice în concordanță cu recomandările și/sau reglementările naționale.

În cazul în care comprimatul filmat este intact, nu există nici un risc în manevrarea comprimatelor filmate *Imuran*. Comprimatele filmate *Imuran* nu trebuie divizate și, dacă pelicula este intactă, nu sunt necesare măsuri suplimentare de precauție.

Aruncarea:

Comprimatele filmate *Imuran* trebuie eliminate conform reglementărilor naționale pentru distrugerea substanțelor periculoase.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED  
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24,  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10042/2017/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.