

נובמבר 2020

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פריגו מבקשת ליידע אתכם על עדכון העלון לצרכן ועלון לרופא של התכשיר:

**אימוראן טבליות 25 מ"ג & אימוראן טבליות 50 מ"ג**  
**IMURAN TABLETS 25mg & IMURAN TABLETS 50mg**

הרכב התכשיר וחוזקו: AZATHIOPRINE 25mg & AZATHIOPRINE 50mg

**התוויה הרשומה לתכשיר בישראל:**

Immunosuppressive agent used in transplantation surgery for suppression of graft rejection.  
For special cases of rheumatoid arthritis- not responsive to other agents- and only by  
rheumatology experts in hospitals or rheumatic clinics.

בהודעה זו מצוינים רק השינויים המהותיים המוגדרים כעדכוני בטיחות על רקע צהוב. קיימים  
עדכונים נוספים שאינם מהותיים ואינם נכללים בהודעה זו.  
העלון לצרכן מפורסם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלו מודפס על ידי פניה  
לבעל הרישום בטלפון 03-5773700.

בברכה,  
פריגו ישראל סוכנויות בע"מ

**עדכונים מהותיים בעלון לצרכן**

**2. לפני שימוש בתרופה**

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

○ **אתה נשא או-חלית בעבר בצהבת B (הפטיטיס B -דלקת כבד הנגרמת על ידי נגיף) ~~כינון~~  
שקיים סיכון להתפרצות הצהבת.**

○ **אתה עומד לעבור ניתוח, מאחר וחלק מהתרופות, כולל טובוקורארין, או סוקסינילכולין,  
הניתנות בניתוחים להרפיית שרירים יכולות להשפיע על פעילות אימוראן. יש לעדכן את  
הרופא המרדים אם אתה נוטל אימוראן לפני הניתוח.**

**אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות**

● אלופורינול (Allopurinol), אוקסיפורינול (Oxipurinol), תיופורינול  
(Thiopurinol) או **מעכבי קסנטין אוקסידז אחרים** כמו **פבוקסוסטאט (Febuxostat)**,  
המשמשים בעיקר לטיפול במחלת גאוט.

● ~~פורוסמיד (Furosemide) לטיפול בלחץ דם גבוה ובעיות לב.~~

● נוגדי קרישה כגון וורפרין (Warfarin) או **אסנוקומרול (Acenocoumarol)** למניעה של  
קרישי דם.

● ~~קו-טרימוקסאזול (Co-trimoxazole) אנטיביוטיקה לטיפול בזיהומים הנגרמים על ידי  
חיידקים.~~

פריגו ישראל סוכנויות בע"מ  
רחוב רקפת 1, שוהם 6083705  
ת.ד. 944, שוהם 6085001  
טל: 03-5773545  
פקס: 03-5773730

## פוריות

אימוראן עשוי להגדיל את הפוריות של גברים ונשים. בתקופת הטיפול, יש לנהוג ביתר זהירות ולהשתמש באמצעי מניעה נאותים. הדבר נכון כשהגבר או האישה מטופלים בתרופה ההשפעה של אימוראן על הפוריות אינה ידועה.

### 4. תופעות לוואי

יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם אתה מבחין בתופעות הלוואי החמורות הבאות, ייתכן ותצטרך טיפול רפואי דחוף:

• תגובות אלרגיות, (תופעות לוואי שאינן שכיחות יופיעו ב-10 עד 100 משתמשים מתוך 1,000) הסימנים עשויים לכלול:

- עייפות כללית, סחרחורת, בחילה, הקאות, שלשול או כאב בטן
- התנפחות העפעפיים, הפנים או השפתיים
- חום גבוה, דעך או צמרמורות
- אדמומיות או פריחה בעור (כולל שלפוחיות, גרד והתקלפות העור)
- כאבי שרירים או מפרקים
- הופעה פתאומית של צפצופים בעת נשימה, שיעול או קשיי נשימה
- במיקרים קשים התגובה יכולה להיות מסכנת חיים (נדיר עשוי להופיע בעד 1 משתמש מתוך 10,000)
- שינויים בכמות ובצבע השתן (בעיות בכליה)
- בלבול, חולשה - הנגרמים מלחץ דם נמוך

• אדמומיות או פריחה בעור, שעלולים להתפתח לתגובה עורית מסכנת חיים הכוללת פריחה ממושטת עם שלפוחיות וקילוף העור, במיוחד באזור הפה, אף, עיניים ואיברי המין (תסמונת סטיבן-גונסון), קילוף נרחב של העור (טוקסיק אפידרמל נקרוליזיס) (אלה תופעות נדירות מאוד אשר עשויות להופיע בעד 1 משתמש מתוך 10,000)

• דלקת ריאות הפיכה (גורמת לקוצר נשימה, שיעול וחום) (תופעת לוואי נדירה מאוד אשר עשויה להופיע בעד 1 משתמש מתוך 10,000)

• הפרעות דם ומח עצם, סימנים יכללו: חולשה, עייפות, חיוורון, הופעת חבלות בקלות, דימום בלתי רגיל או זיהומים (תופעות לוואי שכיחות מאוד עשויות להופיע ביותר ממשתמש אחד מתוך 10).

• כאשר אימוראן משמש לטיפול בשילוב עם מדכאי מערכת חיסון נוספים אתה נמצא בסיכון למחלה נגיפית הפוגעת במח. הסימנים יכולים להיות: כאבי ראש, שינויים בהתנהגות, ליקוי בדיבור, ירידה ביכולות קוגניטיביות כגון זיכרון, ריכוז, וקבלת החלטות (ירידה קוגניטיבית). מצב זה (הנקרא JC virus associated Progressive Multifocal leukoencephalopathy) עשוי להוביל למוות (תופעת לוואי נדירה מאוד אשר עשויה להופיע ביותר ממשתמש 1 מתוך 10,000)

יש לפנות מיד לרופא המטפל או לרופא מומחה אם אתה מבחין בתופעות הלוואי החמורות הבאות, ייתכן ותצטרך טיפול רפואי דחוף:

- אתה נפצע בקלות רבה יותר או מבחין בדימום חריג.
- אתה מרגיש עייפות קיצונית.
- אתה מבחין בגושים במקום כלשהו בגופך.
- אתה מבחין בשינויים כלשהם בעורך, לדוגמא שלפוחיות או קילוף.
- מצבך הבריאותי מדרדר בפתאומיות.
- באת במגע עם מישהו חולה באבעבועות רוח או שלבכת חוגרת.
- במקרה של צהבת בעיות בכבד שלך, הסימנים כוללים הצהבה של העור ושל החלק הלבן של העין (צהבת) (תופעת לוואי שאינה שכיחה עשויה להופיע בעד משתמש 1 מתוך 100).
- סרטן מסוגים שונים כולל דם, לימפה וסרטן העור (ראה גם סעיף 2 – "אזהרות נוספות") (תופעות לוואי נדירות אשר עשויות להופיע בעד משתמש 1 מתוך 1,000)

- תסמונת סוויט (Sweet's syndrome), קרוי גם *Acute febrile neutrophilic dermatosis*. אתה עשוי לפתח פריחה (בולטת אדומה, עם גושים ורודים או סגולים וכואבים למגע), במיוחד באזור האמות, כפות ידיים, אצבעות, צוואר ופנים, עשוי להיות מלווה בחום. (תופעת לוואי ששכיחותה אינה ידועה (טרם נקבעה)).
- לימפומה מסוג מסוים (*hepatosplenic T-cell lymphoma*). אתה עשוי לפתח דימום מהאף, עייפות, הזעת לילה ניכרת, ירידה במשקל, וחום גבוה ללא סיבה ברורה. (תופעת לוואי ששכיחותה אינה ידועה (טרם נקבעה)).
- יש להפסיק את השימוש ולפנות מיד לרופא אם אתה מבחין בתופעות הלוואי הבאות. תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000  
— נזק חמור לכבד העלול להוות סכנת חיים.

תופעות לוואי נדירות (rare) מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000

- פריחה או אדמומיות בעור - עלולות להתפתח לתגובת עור מסכנת חיים הכוללת פריחה נרחבת עם שלפוחיות וקילוף העור המתרחשת בעיקר סביב הפה, האף, עיניים ואיברי המין (תסמונת Stevens-Johnson) או קילוף נרחב של העור (toxic epidermal necrolysis).
- דלקת נגיפית של קרום המוח (PML).
- תסמונות קליניות שונות, שהן כנראה ביטויים ייחודיים של רגישות יתר (אלרגיה) לתרופה, כמו *acute febrile neutrophilic dermatosis* (Sweet's Syndrome). המאפיינים הקליניים כוללים: חולשה כללית, סחרחורות, בחילה, הקאה, שלשול, חום, רעד, אדמדם, פריחה, דלקת בכלי דם, כאבי שרירים, כאבי מפרקים, ירידה בלחץ דם, פגיעה בתפקוד הכלייתי, תפקוד לקוי של כבד ועימרון מרה (כולסטזיס).
- הפסקת טיפול מיידי של אימוראן, ובמידת הצורך טיפול תומך, עשויים להביא להתאוששות ברוב המקרים של המפרקים, אך דווחו גם מקרי מוות נדירים בעקבות רגישות יתר לאימוראן, על כן יש לשקול בזהירות את הצורך בטיפול ממושך בתרופה.

תופעות לוואי נדירות מאוד (very rare) מופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000

- זיהום בריאות שעלול לגרום לקוצר נשימה, לשיעול ולחום.
- נזק במעי שעלול לגרום לשלשול, לכאבי בטן, לעצירות, לבחילות ולהקאות (יכול להעיד על נזק במעי).

תופעת לוואי ששכיחותה אינה ידועה (טרם נקבעה)  
• רגישות לאור השמש וכל אור אחר.

## עדכונים מהותיים בעלון לרופא

### 4.4 Special warnings and precautions for use

Immunisation using a live organism vaccine has the potential to cause infection in immunocompromised hosts. Therefore, it is recommended that patients do not receive live organism vaccines until at least 3 months after the end of their treatment with azathioprine (see Section 4.5).

#### Hypersensitivity

Patients suspected to have previously presented a hypersensitivity reaction to 6-mercaptopurine should not be recommended to use its pro-drug azathioprine, and

vice-versa, unless the patient has been confirmed as hypersensitive to the culprit drug with allergological tests, and tested negative for the other.

Effects on Fertility:

~~Relief of chronic renal insufficiency by renal transplantation involving the administration of Imuran has been accompanied by increased fertility in both male and female transplant recipients (see section 4.6 Pregnancy and Lactation).~~

Carcinogenicity (see Section 4.8)

Patients receiving immunosuppressive therapy, including azathioprine, are at an increased risk of developing lymphoproliferative disorders ~~non-Hodgkin's lymphomas~~ and other malignancies, notably skin cancers (melanoma and non-melanoma), sarcomas (Kaposi's and non-Kaposi's) and uterine cervical cancer *in situ*. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression. ~~rather than to the use of any specific agent.~~ It has been reported that ~~reduction or~~ discontinuation of immunosuppression may provide partial ~~or complete~~ regression of the lymphoproliferative disorder ~~non-Hodgkin's lymphomas and Kaposi's sarcomas~~. A treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including thiopurines) should therefore be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders, some with reported fatalities. A combination of multiple immunosuppressants, given concomitantly increases the risk of Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disorders.

Reports of hepatosplenic T-cell lymphoma in the IBD population have been received when azathioprine is used in combination with anti-TNF agents ~~or other immunosuppressants~~. Although most reported cases occurred in the IBD population, there have also been cases reported outside of this population (see Section 4.8).

Macrophage activation syndrome

Macrophage activation syndrome (MAS) is a known, life-threatening disorder that may develop in patients with autoimmune conditions, in particular with inflammatory bowel disease (IBD), and there could potentially be an increased susceptibility for developing the condition with the use of azathioprine. If MAS occurs, or is suspected, evaluation and treatment should be started as early as possible, and treatment with azathioprine should be discontinued. Physicians should be attentive to symptoms of infection such as EBV and cytomegalovirus (CMV), as these are known triggers for MAS.

Neuromuscular agents

Special care is necessary when azathioprine is given concomitantly with neuromuscular acting agents like tubocurarine or succinylcholine. It can also potentiate the neuromuscular block that is produced by depolarising agents such as succinylcholine (see section 4.5). Patients should be advised to inform their anaesthesiologist of their treatment with azathioprine prior to surgery.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

### Vaccines

The immunosuppressive activity of azathioprine could result in an atypical and potentially deleterious response to live vaccines. It is therefore recommended that patients do not receive live vaccines until at least 3 months after the end of their treatment with azathioprine (see Section 4.4.).

### Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol and other xanthine oxidase inhibitors

Xanthine oxidase activity is inhibited by allopurinol, oxipurinol and thiopurinol which results in reduced conversion of biologically active 6-thioinosinic acid to biologically inactive 6-thiouric acid.

When allopurinol, oxipurinol and/or thiopurinol are given concomitantly with 6-mercaptopurine or azathioprine, the dose of 6-mercaptopurine and azathioprine should be reduced to 25 % of the original dose (See Section 4.2).

Other xanthine oxidase inhibitors, such as febuxostat may decrease the metabolism of azathioprine. Concomitant administration is not recommended as data are insufficient to determine an adequate dose reduction.

### Methotrexate

Methotrexate (20 mg/m<sup>2</sup> orally) increased 6-mercaptopurine AUC by approximately 31% and methotrexate (2 or 5 g/m<sup>2</sup> intravenously) increased 6-mercaptopurine AUC by 69 and 93%, respectively. ~~Therefore, when azathioprine is administered concomitantly with high dose methotrexate, the dose should be adjusted to maintain a suitable white blood cell count.~~

### Infliximab

An interaction has been observed between azathioprine and infliximab. Patients receiving ongoing azathioprine experienced transient increases in 6-TGN (6-thioguanine nucleotide, an active metabolite of azathioprine) levels and a decrease in the mean leukocyte count in the initial weeks following infliximab infusion, which returned to previous levels after 3 months.

### Neuromuscular agents

There is clinical evidence that azathioprine antagonises the effect of non-depolarising muscle relaxants such as curare, d-tubocurarine and pancuronium. Experimental data confirm that azathioprine reverses the neuromuscular blockade produced by d-tubocurarine, and show that azathioprine potentiates the neuromuscular blockade produced by succinylcholine (see Section 4.4).

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Mutagenicity

Chromosomal abnormalities, which disappear with time, have been demonstrated in lymphocytes from the off-spring of patients treated with Imuran. Except in extremely rare cases, no overt physical evidence of abnormality has been observed in the off-spring of patients treated with Imuran. Azathioprine and long-wave ultraviolet light have been shown to have a synergistic clastogenic effect in patients treated with

azathioprine for a range of disorders (see Section 4.4).

Breast-feeding

6-Mercaptopurine has been identified in the colostrum and breast-milk of women receiving azathioprine treatment. Available data has shown that the excreted levels in breast-milk are low. From the limited available data, the risk to newborns/infants is considered to be unlikely but cannot be excluded.

It is recommended that women receiving azathioprine should avoid breastfeeding unless the benefits outweighs the potential risks.

If a decision is made to breastfeed, because 6-mercaptopurine is a strong immunosuppressant, the breastfed infant should be closely monitored for signs of immunosuppression, leukopenia, thrombocytopenia, hepatotoxicity, pancreatitis or other symptoms of 6-mercaptopurine exposure.

**4.8 Undesirable effects**

Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Alopecia
	Not known	Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis), photosensitivity

*Gastrointestinal Disorders*

Some patients experience nausea when first given azathioprine. With oral administration, nausea appears to be relieved by administering the tablets after meals. However, administration of azathioprine tablets after meals may reduce oral absorption, therefore monitoring for therapeutic efficacy should be considered after administration in this way.

Serious complications, including colitis, diverticulitis and bowel perforation, have been described in transplant recipients receiving immunosuppressive therapy. However, the aetiology is not clearly established and high-dose corticosteroids may be implicated. Severe diarrhoea, recurring on rechallenge, has been reported in patients treated with Imuran for inflammatory bowel disease. The possibility that exacerbation of symptoms might be related to the medicinal product should be borne in mind when treating such patients.

Pancreatitis has been reported in a small percentage of patients on Imuran therapy, particularly in renal transplant patients and those diagnosed as having inflammatory bowel disease. ~~There are difficulties in relating the pancreatitis to the administration of one particular drug, although rechallenge has confirmed an association with Imuran on occasions.~~

*Skin and subcutaneous tissue Disorders*

Hair loss has been described on a number of occasions in patients receiving azathioprine and other immunosuppressive agents. In many instances the condition resolved spontaneously despite continuing therapy. ~~The relationship between~~

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:: *Antineoplastic and*

*Immunosuppressive agents*, ATC code: L04AX01

#### Mode of action

~~Azathioprine is a pro-drug of 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactive but acts as a purine antagonist and requires cellular uptake and intracellular anabolism to thioguanine nucleotides (TGNs) for immunosuppression. The TGNs and other metabolites (e.g. 6-methyl-mercaptopurine ribonucleotides) inhibit de novo purine synthesis and purine nucleotide interconversions. The TGNs are also incorporated into nucleic acids and this contributes to the immunosuppressive effects of the drug. Other potential mechanisms of azathioprine include the inhibition of many pathways in nucleic acid biosynthesis, hence preventing proliferation of cells involved in determination and amplification of the immune response.~~ Azathioprine is an imidazole derivative of 6-mercaptopurine (6-MP). It is rapidly broken down *in vivo* into 6-MP and a methylnitroimidazole moiety. The 6-MP readily crosses cell membranes and is converted intracellularly into a number of purine thioanalogues, which include the main active nucleotide, thioinosinic acid. The rate of conversion varies from one person to another. Nucleotides do not traverse cell membranes and therefore do not circulate in body fluids. Irrespective of whether it is given directly or is derived *in vivo* from azathioprine, 6-MP is eliminated mainly as the inactive oxidized metabolite thiouric acid. This oxidation is brought about by xanthine oxidase, an enzyme which is inhibited by allopurinol. The activity of the methylnitroimidazole moiety has not been defined clearly. However, in several systems it appears to modify the activity of azathioprine as compared with that of 6-MP. Determinations of plasma concentrations of azathioprine or 6-MP have no prognostic value as regards effectiveness or toxicity of these compounds.

~~The activity of the methylnitroimidazole moiety, a metabolite of azathioprine but not 6-MP, has not been defined clearly. However, in several systems it appears to modify the activity of azathioprine as compared with that of 6-MP.~~

### 5.2 Pharmacokinetic properties

#### Absorption

~~The absorption of azathioprine is incomplete and variable. The median (range) absolute bioavailability of 6-MP after administration of azathioprine 50 mg is 47% (27–80%). The extent of absorption of azathioprine is similar across the gastrointestinal tract, including the stomach, jejunum, and cecum. However, the extent of 6-MP absorption, after azathioprine administration is variable and differs between the sites of absorption, with the highest extent of absorption in the jejunum, followed by the~~

~~stomach and then the cecum~~ Azathioprine is well absorbed following oral administration. Although there are no food effect studies with azathioprine, pharmacokinetic studies with 6-MP have been conducted that are relevant to azathioprine. The mean relative bioavailability of 6-MP was approximately 27% lower following administration with food and milk compared to an overnight fast. 6-MP is not stable in milk due to the presence of xanthine oxidase (30% degradation within 30 minutes) (see Section 4.2). Azathioprine should be administered at least 1 hour before or 3 hours after food or milk (see Section 4.2 Posology and method of administration).

### ***Distribution***

~~The volume of distribution at steady state (V<sub>dss</sub>) of azathioprine is unknown. The mean (± SD) apparent V<sub>dss</sub> of 6-MP is 0.9 (±0.8) L/kg, although this may be an underestimate because 6-MP is cleared throughout the body (and not just in the liver).~~

~~Concentrations of 6-MP in cerebrospinal fluid (CSF) are low or negligible after IV or oral administration of 6-MP.~~

### ***Metabolism***

~~Azathioprine is rapidly broken down *in vivo* by glutathione S-transferase into 6-MP and a methylnitroimidazole moiety. The 6-MP readily crosses cell membranes and is extensively metabolized by many multi-step pathways to active and inactive metabolites, with no one enzyme predominating. Because of the complex metabolism, inhibition of one enzyme does not explain all cases of lack of efficacy and/or pronounced myelosuppression. The predominant enzymes responsible for the metabolism of 6-MP or its downstream metabolites are: the polymorphic enzyme thiopurine S-methyltransferase (TPMT) (see Special Warnings and Precautions for Use: Monitoring and Interactions: Aminosalicylates), xanthine oxidase (see Interactions: Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol and Pharmacokinetics: Absorption), inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) (see Interactions: Ribavirin), and hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HPRT). Additional enzymes involved in the formation of active and inactive metabolites are: guanosine monophosphate synthetase (GMPS, which form TGNs) and inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). Azathioprine itself is also metabolized by aldehyde oxidase to form 8-hydroxy azathioprine, which may be active.~~

~~There are also multiple inactive metabolites formed via other pathways.~~

~~There is evidence that polymorphisms in the genes encoding the different enzyme systems involved with metabolism of azathioprine may predict adverse drug reactions to azathioprine therapy.~~

### ***Elimination***

~~After oral administration of 100mg <sup>35</sup>S-azathioprine, 50% of the radioactivity was~~



excreted in the urine and 12% in the faeces after 24 hours. In the urine, the major compound was the inactive oxidised metabolite thiouric acid. Less than 2% was excreted in the urine as azathioprine or 6-MP. Azathioprine has a high extraction ratio with a total clearance greater than 3L/min in normal volunteers. There are no data on the renal clearance or half-life of azathioprine. The renal clearance of 6-MP and the half-life of 6-MP are 191 mL/min/m<sup>2</sup> and 0.9 hr respectively.