

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІМУРАН
(IMURAN)

Склад:

діюча речовина: азатіоприн;

1 таблетка містить азатіоприну 50 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат; кислота стеаринова; гіпромелоза; макрогол 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з рискою та маркуванням GX CH1.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти, азатіоприн. Код АТХ L04A X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азатіоприн є похідним 6- меркаптопурину (6- МП). 6- МП – неактивний, але він діє як антагоніст пурину і для імуносупресії потребує клітинного поглинання та внутрішньоклітинного анаболізму до нуклеотидів тіогуаніну (НТГ). НТГ та інші метаболіти (наприклад рибонуклеотиди 6- метил- меркаптопурину) пригнічують *de novo* синтез пурину та взаємоперетворення нуклеотидів пурину. НТГ також інкорпоровані до нуклеїнових кислот, і це сприяє імуносупресивним ефектам препарату.

Інші потенційні механізми дії включають:

- пригнічення багатьох шляхів біосинтезу нуклеїнових кислот, внаслідок цього – затримку проліферації клітин, що беруть участь у процесі детермінації та ампліфікації імунної відповіді.

З огляду на такий механізм дії терапевтичний ефект Імурану настає через декілька тижнів або місяців.

Дія метилнітроімідазолу, метаболіту азатіоприну, але не 6- МП, до кінця не з'ясована. Однак у деяких системах він впливає на активність азатіоприну, якщо порівнювати його з 6- МП.

Фармакокінетика.

Рівні азатіоприну та 6-меркаптопурину у плазмі крові не мають чіткого співвідношення з терапевтичною ефективністю або токсичністю Імурану.

Всмоктування.

Всмоктування азатіоприну неповне і варіабельне. Середня абсолютна біодоступність (діапазон) 6- МП після прийому азатіоприну 50 мг становить 47 % (27- 80 %). Обсяг всмоктування азатіоприну аналогічний по всьому шлунково-кишковому тракту, включаючи шлунок, тонку та сліпу кишку. Однак обсяг всмоктування 6- МП після прийому азатіоприну варіабельний і може бути відмінним у різних місцях всмоктування, при цьому найвищий обсяг всмоктування спостерігається в тонкій кишці, нижчий обсяг у шлунку, і ще нижчий – у сліпій кишці.

Хоча досліджень щодо впливу прийому їжі при лікуванні азатіоприном не проводили, були проведені дослідження фармакокінетики 6- МП, що стосуються азатіоприну. Середня відносна біодоступність 6- МП була приблизно на 26 % нижча після прийому їжі або молока порівняно з утриманням від їжі на ніч. 6- МП нестабільний у молоці через наявність ксантинооксидази (розпад на 30 % протягом 30хвилин) (див. розділ «Фармакокінетика: Метаболізм»). Азатіоприн необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 3 години після прийому їжі або молока (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл.

Обсяг розподілу у стані рівноваги азатіоприну невідомий. Середній показник розподілу у стані рівноваги (\pm станд. відхилення), що спостерігається, для 6- МП становить 0,9 (\pm 0,8) л/кг, хоча це може бути занижене значення, оскільки 6- МП виводиться по всьому організму (а не лише у печінці).

Після в/в або перорального прийому 6- МП концентрації 6- МП у спинномозковій рідині низькі або незначні.

Метаболізм.

Азатіоприн *in vivo* швидко розпадається на 6- МП та метилнітроімідазол під впливом глутатіон-S- трансферази. 6- МП швидко проходить крізь мембрану клітини і в результаті проходження багаторівневих шляхів екстенсивно метаболізується до активних та неактивних метаболітів, при цьому жоден із ферментів не є переважним. Через складний метаболізм пригнічення одного ферменту не може пояснювати усі випадки недостатньої ефективності та/або тяжкої мієлосупресії. Переважними ферментами, відповідальними за метаболізм 6- МП або його подальших метаболітів, є: поліморфний фермент тіопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ) (див. «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій: Аміносаліцилати»), ксантинооксидаза (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій: Алопуринол/оксипуринол/тіопуринол» та «Фармакокінетика: Всмоктування»), інозинмонофосфатдегідрогеназа (ІМФДГ) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій: Рибавірин») та гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза (ГФРТ). Інші ферменти, що беруть участь у формуванні активних та неактивних метаболітів: гуанозинмонофосфатсинтетаза (ГМФС, що утворює НТГ) та інозинтрифосфатпірофосфатаза (ІТФ-аза). Сам азатіоприн також метаболізується альдегідоксидазою, утворюючи 8- гідроксіазатіоприн, що може бути активним. Також існують чисельні неактивні метаболіти, що утворюються іншими шляхами. Існує доказ того, що поліморфізм у генах, що кодують різні системи ферментів, задіяних у метаболізмі азатіоприну, може прогнозувати побчні дії лікування азатіоприном.

Тіопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ).

Активність ТПМТ зворотно обернена до еритроцитарної концентрації похідних від 6- МП нуклеотидів тіогуаніну, при цьому чим вищі концентрації нуклеотидів тіогуаніну, тим значніше зниження рівня лейкоцитів та нейтрофілів. У пацієнтів із дефіцитом ТПМТ виникають дуже високі концентрації цитотоксичних нуклеотидів тіогуаніну.

Дослідження генотипу можуть визначити алельний профіль пацієнта. На даний час 3 алелі ТПМТ*2, ТПМТ*3А та ТПМТ*3С – відповідальні за зниження активності ТПМТ у 95 % пацієнтів. Приблизно 0,3 % (1:300) пацієнтів мають дві нефункціонуючі алелі (гомозиготний дефіцит) гена ТПМТ і мають слабку ферментну активність або таку, що зовсім неможливо визначити. Приблизно 10 % пацієнтів мають одну нефункціонуючу алель (гетерозиготний дефіцит), що призводить до низької або посередньої активності ТПМТ, і 90 % пацієнтів мають нормальну активність ТПМТ із двома функціонуючими алелями. Також існує група пацієнтів (приблизно 2 %), що мають дуже високу активність ТПМТ. Фенотипічне дослідження визначає рівень нуклеотидів тіопурину або активність ТПМТ в еритроцитах і також може бути інформативним (див. «Особливості застосування»).

Виведення.

Після перорального прийому 100 мг ³⁵S- азатіоприну, 50 % радіоактивності виводилися із сечею і 12 % – з калом через 24 години. У сечі – основний компонент, в основному неактивний окиснений метаболіт тіосечової кислоти. Менше 2 % виводилися із сечею як азатіоприн або 6- МП. Азатіоприн має високий показник виведення з повним кліренсом, що перевищує 3 л/хв у здорових добровольців. Стосовно ниркового кліренсу або періоду напіврозпаду азатіоприну дані відсутні. Нирковий кліренс 6- МП та період напіврозпаду 6- МП становлять 191 мл/хв/м² та 0,9 години відповідно.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку дослідження не проводили (див. «Спосіб застосування та дози»).

Діти з надмірною масою тіла.

Під час клінічного дослідження в США 18 дітей (віком від 3 до 14 років) були порівну поділені на дві групи, в яких співвідношення маси тіла та зросту перевищувало або було нижче 75 перцентиль. Кожна дитина отримувала підтримуюче лікування 6- МП, і дозування розраховувалося на основі площі тіла дитини. Середній показник АUC (0- □) 6- МП у групі, де співвідношення перевищувало 75 перцентиль, був у 2,4 раза нижчий, ніж у групі, де співвідношення було нижче 75 перцентиль. Таким чином, для дітей із надмірною масою тіла можуть знадобитися вищі допустимі дози азатіоприну, рекомендується здійснювати контроль за їх відповіддю на лікування (див. «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність.

Дослідження азатіоприну не показали відмінності у фармакокінетиці 6- МП серед пацієнтів з уремією порівняно з пацієнтами з нирковим трансплантатом. Через брак даних щодо активних метаболітів азатіоприну при нирковій недостатності необхідно враховувати можливість зниження дози для пацієнтів із порушенням ниркової функції (див. «Спосіб застосування та дози»).

Азатиоприн та/або його метаболіти виводяться під час гемодіалізу, при цьому 45 % радіоактивних метаболітів виводяться протягом 8 годин діалізу.

Печінкова недостатність.

Дослідження азатиоприну проводилося серед трьох груп пацієнтів із нирковими трансплантатами: пацієнти без печінкової недостатності, пацієнти з печінковою недостатністю (але без цирозу) та пацієнти з печінковою недостатністю та цирозом. Дослідження показало, що вплив 6- меркаптопурину був у 1,6 раза вище серед пацієнтів із печінковою недостатністю (але без цирозу) та у 6 разів вищим у пацієнтів з печінковою недостатністю та цирозом порівняно з пацієнтами без печінкової недостатності. Таким чином, для пацієнтів із порушенням печінкової функції необхідно враховувати можливість зниження дозування (див. «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

У комбінації з кортикостероїдами та/або іншими імуносупресивними препаратами для профілактики реакції відторгнення органів при трансплантації нирок, серця, печінки, а також для зменшення потреби у кортикостероїдах при трансплантації нирок.

Як монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами та/або іншими препаратами (що може включати зменшення дози або відміну кортикостероїдів) застосовується при таких хворобах:

- тяжкий ревматоїдний артрит;
- системний червоний вовчак;
- дерматоміозит та поліміозит;
- аутоімунний хронічний активний гепатит;
- вульгарна пухирчатка;
- вузликосий поліартеріїт;
- аутоімунна гемолітична анемія;
- хронічна рефрактерна ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура;
- рецидивний переміжний розсіяний склероз.

Протипоказання.

Імуран протипоказаний хворим з відомою гіперчутливістю до азатиоприну та інших компонентів препарату. Гіперчутливість до 6-меркаптопурину.

Особливі заходи безпеки.

Медичні працівники, які мають справу з таблетками, непокритими плівковою оболонкою, повинні дотримуватися інструкції щодо поводження з цитотоксичними препаратами згідно з місцевими рекомендаціями та/або вимогами.

Якщо плівкова оболонка не пошкоджена, ризику при поводженні з Імураном, таблетками, вкритими плівковою оболонкою, немає. Імуран, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід застосовувати нерозділеними, отже, при збереженні цілісності оболонки не потрібно застосовувати додаткові запобіжні заходи при поводженні з препаратом.

Знищення. Таблетки Імурану слід знищувати згідно з існуючими місцевими нормативними вимогами утилізації небезпечних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вакцини.

Імуносупресивна активність Імурану може мати атипичний та потенційно негативний вплив на дію живих вакцин, тому застосування живих вакцин хворим, які знаходяться на лікуванні Імураном, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Можлива послаблена відповідь на неживі вакцини; подібна реакція спостерігалася на вакцину гепатиту В при введенні її хворим, які лікувалися комбінацією азатиоприну та кортикостероїдів.

За даними невеликого клінічного дослідження було встановлено, що стандартні терапевтичні дози азатіоприну не порушують реакцію на введення полівалентної пневмококової вакцини, якщо оцінювати це на основі середньої концентрації антикапсулярних специфічних антитіл.

Одночасний прийом азатіоприну з іншими лікарськими засобами.

Рибавірин.

Рибавірин пригнічує фермент, інозинмонофосфатдегідрогеназу (ІМФДГ), що призводить до зниження продукування активних нуклеотидів 6-тіогуаніну. При одночасному прийомі азатіоприну та рибавірину повідомлялося про тяжку мієлосупресію; отже, їх одночасний прийом не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування» та розділ «Фармакокінетика: Метаболізм»).

Цитостатики/мієлосупресори (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі можливості слід уникати одночасного застосування з цитостатиками та препаратами з мієлосупресивним ефектом, такими як пеніциламін. Є повідомлення про виникнення серйозних гематологічних змін при одночасному застосуванні Імурану та ко-тримоксазолу.

Є також повідомлення про можливий розвиток гематологічних відхилень при одночасному застосуванні азатіоприну та інгібіторів АПФ.

Імовірно також, що циметидин та індометацин можуть мати мієлосупресивний ефект, що буде посилюватись одночасним застосуванням азатіоприну.

Алопуринол/оксипуринол/тіопуринол.

Дія ксантиноксидази пригнічується алопуринолом, оксипуринолом та тіопуринолом, що призводить до зниження перетворення біологічно активної 6-тіоінозинової кислоти до біологічно неактивної 6-тіосечової кислоти. При одночасному застосуванні алопуринолу, оксипуринолу та тіопуринолу із 6-меркаптопурином або азатіоприном дози останніх слід зменшувати до 25 % від звичайних (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аміносаліцилати.

Існують свідчення, що *in vitro* та *in vivo* похідні аміносаліцилатів (олсалазин, меслазин або сульфосалазин), пригнічують фермент ТПМТ. Тому при одночасному прийомі з похідними аміносаліцилатів необхідно розглядати можливість зниження дозувань азатіоприну (див. також розділ «Особливості застосування»).

Метотрексат.

Метотрексат (20 мг/м² перорально) підвищував середню концентрацію в сечі 6-меркаптопурину приблизно на 31 % і метотрексат (2 або 5 г/м² в/в) підвищував середню концентрацію в сечі 6-меркаптопурину на 69 та 93 % відповідно. Отже, у випадку прийому азатіоприну разом із високим дозуванням метотрексату необхідно регулювати дозування для підтримки належного рівня лейкоцитів у крові.

Вплив азатіоприну на інші лікарські засоби.

Антикоагулянти.

Повідомлялося про пригнічення антикоагулянтного ефекту варфарину та аценокумаролу у випадку їх прийому разом з азатіоприном; тому можуть бути потрібні вищі дози антикоагулянтів. Отже, під час одночасного прийому антикоагулянтів разом з азатіоприном рекомендується проводити ретельні коагуляційні проби.

Особливості застосування.

Імунізація із використанням живої вакцини може потенційно призвести до інфекційного захворювання пацієнта з пригніченим імунітетом. Тому не рекомендується проводити імунізацію живими вакцинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується одночасний прийом рибавірину та азатіоприну. Рибавірин може знижувати ефективність та підвищувати токсичність азатіоприну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування Імурану є потенційно небезпечним. Тому його слід призначати тільки у тому разі, коли існує можливість адекватного контролю за хворим з метою виявлення токсичних ефектів протягом всього періоду лікування.

Необхідно ретельно контролювати гематологічну відповідь та зменшити підтримуюче дозування до мінімального, що необхідне для отримання клінічної відповіді.

Рекомендується протягом перших 8 тижнів лікування Імураном щотижня або частіше (при застосуванні високих доз або при наявності тяжкої ниркової та печінкової недостатності) проводити повний аналіз крові, включаючи підрахунок тромбоцитів. У подальшому частоту аналізу крові можна зменшити, але не менш ніж до 1 разу на місяць, у крайньому випадку – не менш ніж 1 аналіз у 3 місяці.

При перших ознаках патологічного погіршення картини крові необхідно негайно перервати лікування, оскільки рівень лейкоцитів та тромбоцитів може падати після припинення лікування.

Пацієнти, які отримують Імуран, повинні негайно повідомляти свого лікаря про появу у них інфекцій, раптових синців або кровотеч та інших проявів пригнічення кісткового мозку. Супресія кісткового мозку зворотна, якщо припинити прийом азатіоприну швидко.

Азатіоприн – гепатотоксичний препарат, і під час лікування необхідно періодично проводити дослідження печінкової функції. Для пацієнтів із попереднім захворюванням печінки або тих, хто отримує іншу потенційно гепатотоксичну терапію, рекомендується більш частий контроль. Необхідно попередити пацієнта, що він має негайно припинити прийом азатіоприну при виникненні вираженої жовтяниці. Дуже рідко у деяких пацієнтів з дефіцитом ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) може бути незвично збільшена чутливість до мієлосупресивного ефекту азатіоприну, що може призводити до швидкого пригнічення кісткового мозку на тлі лікування Імураном. Ці явища можуть загострюватися при одночасному призначенні препаратів, що пригнічують ТПМТ, наприклад олсалазину, месалазину та сульфасалазину. Також повідомлялося про можливий взаємозв'язок між зменшенням ТПМТ активності та виникненням вторинної лейкемії та мієлодисплазії у деяких хворих, які лікуються 6-меркаптопурином (активним метаболітом азатіоприну) у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами. Хоча в деяких лабораторіях проводять тести на визначення дефіциту ТПМТ, такі тести не виявляють всіх пацієнтів із ризиком виникнення тяжкої токсичності. Тому слід проводити ретельний контроль аналізу крові пацієнта. Можливо, виникне потреба у зниженні дозування азатіоприну при прийомі цього агента одночасно з іншими лікарськими засобами, первинна або вторинна токсичність яких включає мієлосупресію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій: Цитостатики/мієлосупресори»). Імуран містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози Лапа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат.

Ниркова та/або печінкова недостатність

Необхідно бути обережними у випадку прийому азатіоприну пацієнтами з нирковою та/або печінковою недостатністю. Необхідно розглядати можливість зниження дозування для таких пацієнтів і необхідно ретельно слідкувати за гематологічною відповіддю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Синдром Леша-Найхана

Обмежена кількість даних свідчить, що Імуран шкідливий для пацієнтів з дефіцитом гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (синдромом Леша-Найхана). Таким чином, враховуючи порушення метаболізму у таких пацієнтів, не рекомендується призначати їм Імуран.

Мутагенність

Хромосомні порушення спостерігались як у чоловіків, так і у жінок, які лікувались Імураном, однак важко оцінити роль Імурану у розвитку цих порушень. Хромосомні порушення, що зникали з часом, спостерігались у лімфоцитах нащадків пацієнтів, які лікувались Імураном. За винятком дуже рідкісних випадків, ніяких наявних ознак фізичних порушень у нащадків пацієнтів, які лікувались Імураном, виявлено не було. При лікуванні ряду захворювань азатіоприном та УФ-хвилями спостерігався синергічний кластогенний ефект.

Фертильність

Одужання від хронічної ниркової недостатності після трансплантації нирок та застосування Імурану супроводжувалося підвищенням фертильності у жінок і чоловіків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Канцерогенність (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик виникнення неходжкінської лімфоми та інших злоякісних пухлин, переважно раку шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види) та раку шийки матки збільшується у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами. Цей ризик більше пов'язаний з інтенсивністю та тривалістю імуносупресивної терапії, ніж з конкретним препаратом, що призначається. Є повідомлення про те, що зменшення або відміна імуносупресивного лікування призводила до часткового або повного регресу неходжкінської лімфоми та саркоми Капоші.

Пацієнти, які отримують декілька імуносупресивних препаратів, мають великий ризик надто великого пригнічення імунної системи, тому терапія Імураном повинна підтримуватись на мінімально ефективних дозах. Як і для всіх пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення раку шкіри, слід обмежити вплив сонячного проміння та УФ-опромінення, носити відповідний одяг та застосовувати сонцезахисні креми з високим коефіцієнтом захисту.

Пацієнти з ревматоїдним артритом, які раніше лікувалися алкілюючими сполуками (циклофосфамідом, хлорамбуцилом, мелфаланом і т.д.) можуть мати надмірно високий ризик неоплазії у разі лікування азатіприном.

Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (див. розділ «Побічні реакції»).

Інфекції, спричинені вірусом Varicella Zoster (вітряна віспа або herpes zoster), можуть ставати тяжкими під час лікування імуносупресантами. Слід бути обережними, особливо з огляду на наступне: перед призначенням імуносупресантів слід перевірити, чи мав пацієнт захворювання, спричинені вірусом Varicella Zoster. Для цього буде корисним серологічне тестування. У разі відсутності в анамнезі впливу цього вірусу слід уникати контакту з індивідуумами з вітряною віспою або herpes zoster. У разі присутності впливу вірусу слід уникати контакту з хворими на вітряну віспу або herpes zoster та вирішити питання про пасивну імунізацію Varicella Zoster імуноглобуліном. При інфікуванні вірусом Varicella Zoster слід вжити необхідних заходів, що включають антивірусну та підтримуючу терапію.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

У хворих, які лікувались азатіприном разом з іншими імуносупресивними препаратами, повідомлялося про випадки виникнення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – опортуністичної інфекції, спричиненої JC (John Cunningham) вірусом. Застосування імуносупресивної терапії слід припинити при перших ознаках або симптомах, що могли б дати можливість запідозрити прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію та провести відповідне дослідження для встановлення діагнозу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пересадка нирки хворим з нирковою недостатністю, що супроводжується призначенням Імурану, збільшує фертильність у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі.

Імуран не слід призначати у період вагітності без ретельної оцінки переваги очікуваної користі над можливим ризиком застосування препарату.

Свідоцтва про тератогенність Імурану у людини є неоднозначними. Дослідження на тваринах свідчать, що застосування препарату в період органогенезу призводить до вроджених дефектів різного ступеня тяжкості. Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів, слід користуватися адекватними засобами контрацепції обом партнерам, якщо хоча б один з них лікується Імураном.

Є повідомлення про передчасні пологи та народження дітей з низькою масою тіла при застосуванні Імурану жінкам у період вагітності, особливо у комбінації з кортикостероїдами. Також є повідомлення про випадки спонтанних абортів після лікування Імураном матері або батька.

Була продемонстрована значна трансплацентарна та трансамніотична передача азатіоприну та його метаболітів від матері до плода.

У деякої кількості немовлят, матері яких лікувались азатіоприном у період вагітності, спостерігалися лейкопенія та тромбоцитопенія. Тому надзвичайну увагу слід приділяти контролю за станом крові у жінок у період вагітності.

Наскільки можливо, слід уникати застосування препарату у період вагітності. Препарат може зашкодити плоду. Препарат не слід застосовувати вагітним пацієнткам із ревматоїдним артритом. Якщо препарат застосовують у період вагітності або пацієнтка завагітніла під час лікування, її слід попередити про потенційні ризики для плода.

У жінок, які годують груддю під час лікування азатіоприном, у грудному молоці виявляється 6-меркаптоурин. Рекомендується матерям, які приймають азатіоприн, утримуватися від годування груддю.

Фертильність.

Одужання від хронічної ниркової недостатності після трансплантації нирок та застосування Імурану супроводжувалося підвищенням фертильності у жінок і чоловіків.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних щодо впливу азатіоприну на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами немає і він не може бути зумовлений фармакологічними особливостями препарату.

Спосіб застосування та дози.

Загальне зауваження.

Таблетки Імурану необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 3 години після прийому їжі (в тому числі молока) (див. розділ «Фармакокінетика: Всмоктування»).

Застосування у дорослих.

Дози при трансплантації.

Залежно від режиму імуносупресії в перший день можна застосовувати дозу до 5 мг/кг маси тіла на добу у 2-3 прийоми. Підтримуюча доза становить 1-4 мг/кг маси тіла на добу і її слід встановлювати залежно від клінічного стану та гематологічної толерантності.

Дані досліджень свідчать, що терапію Імураном слід проводити невизначено довго, навіть при застосуванні низьких доз, через ризик відторгнення трансплантата.

Дози для лікування розсіяного склерозу

Рекомендованою дозою для лікування рецидивного переміжного розсіяного склерозу є 2-3 мг/кг маси тіла на добу у 2-3 прийоми. Для досягнення ефективності лікування може знадобитися більше року.

Контроль за прогресуванням хвороби може бути встановлений після двох років лікування.

Дози при інших захворюваннях.

Загалом початкова доза становить 1-3 мг/кг маси тіла на добу і її слід уточнювати у цих межах залежно від клінічної відповіді (яка проявляється протягом тижнів або місяців лікування) та гематологічної толерантності.

При появі терапевтичного ефекту підтримуюча доза зменшується до рівня, при якому цей терапевтичний ефект підтримується. При відсутності терапевтичного ефекту через 3 місяці лікування слід переглянути доцільність призначення Імурану.

Підтримуюча доза може бути у межах від менше 1 мг/кг маси тіла до 3 мг/кг маси тіла на добу залежно від клінічного стану та індивідуальної відповіді пацієнта, включаючи гематологічну толерантність.

Діти.

Для профілактики у дітей реакцій відторгнення при трансплантації спосіб застосування і дози такі, як для дорослих.

Діти з надмірною масою тіла.

Діти з надмірною масою тіла можуть потребувати вищі допустимі дози, тому слід ретельно спостерігати за їх відповіддю на таке лікування (див. розділ «Фармакокінетика: Особливі групи пацієнтів. Діти з надмірною масою тіла»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

Досвід застосування Імурану пацієнтам літнього віку обмежений. Хоча доступні дані свідчать, що частота побічної дії у хворих літнього віку, які лікуються Імураном, не відрізняється від такої в інших пацієнтів, рекомендується спостерігати за нирковою та печінковою функцією та знижувати дозування у випадку виникнення недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози: Застосування пацієнтам з нирковою та/або печінковою недостатністю»).

Застосування пацієнтам з нирковою та/або печінковою недостатністю.

Для пацієнтів із нирковою та/або печінковою недостатністю необхідно знижувати дозування і необхідно підтримувати нижчі допустимі дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбіноване лікування.

При одночасному прийомі інгібіторів ксантиноксидази, наприклад алопуринолу та азатіоприну необхідно вживати лише 25 % звичайної дози, оскільки алопуринол знижує швидкість катаболізму азатіоприну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з дефіцитом тіопурин S-метилтрансферази (ТПМТ).

Пацієнти з частковим або повним спадковим дефіцитом ТПМТ мають підвищений ризик тяжкої токсичності азатіоприну при прийомі його нормальних дозувань і в цілому потребують значного зниження дози. Оптимальної початкової дози для пацієнтів із гомозиготним дефіцитом не було визначено (див. розділ «Особливості застосування» та розділ «Фармакокінетика»).

Більшість пацієнтів із гетерозиготним дефіцитом ТПМТ можуть переносити рекомендовані дози азатіоприну, але деякі з них можуть потребувати зниження дозування. Існують генотипові та фенотипові тести ТПМТ (див. розділ «Особливості застосування» та розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Препарат можна застосовувати для лікування дітей, за винятком лікування розсіяного склерозу, при якому застосовувати Імуран для лікування дітей не рекомендується.

Передозування.

Симптоми

Немотивовані інфекції, поява виразок у горлі, синців та кровотеч є основними симптомами передозування Імурану і є результатом пригнічення кісткового мозку, максимум якого настає через 9-14 днів. Ці симптоми характерніші для хронічного передозування, ніж для гострого. Є повідомлення про хворого, який прийняв разову дозу у 7,5 г азатіоприну, що негайно спричинило нудоту, блювання та діарею, з подальшим розвитком помірної лейкопенії та порушенням функції печінки. Одуjuanня не супроводжувалося ускладненнями.

Лікування

Оскільки специфічного антитоду немає, необхідно ретельно контролювати картину крові та проводити загальні підтримуючі заходи. Активні заходи (наприклад прийом активованого вугілля) можуть бути неефективні при передозуванні азатіоприном, якщо вони не будуть вжиті протягом 60 хвилин після його прийому.

Проводиться підтримуюча терапія згідно з клінічним станом та згідно з національними рекомендаціями з лікування отруєнь.

Терапевтична цінність діалізу для пацієнтів, які прийняли надмірну дозу Імурану, невідома, хоча азатіоприн частково діалізується.

Побічні реакції.

За частотою виникнення побічні реакції класифікуються таким чином: дуже часто ($\square 1/10$), часто ($\square 1/100$, $\square 1/10$), нечасто ($\square 1/1000$, $\square 1/100$), рідко ($\square 1/10000$, $\square 1/1000$), дуже рідко ($\square 1/10000$).

Інфекційні та інвазивні ускладнення

Дуже часто: вірусні, грибові та бактеріальні інфекції у пацієнтів після трансплантації, які отримують лікування азатіоприном у комбінації з іншими імуносупресорами.

Нечасто: вірусні, грибові та бактеріальні інфекції в інших пацієнтів.

У пацієнтів, які лікуються Імураном самостійно або у комбінації з іншими імуносупресорами, особливо кортикостероїдами, підвищується чутливість до вірусної, грибової та бактеріальної інфекції, включаючи тяжкі або атипіві інфекції, що спричиняються вірусами *Varicella*, *herpes zosterta* та іншими інфекційними агентами (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: повідомлялося про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, асоційованої з JC (John Cunningham) вірусом після застосування азатіоприну у комбінації з іншими імуносупресантами (див. розділ «Особливості застосування»).

Новоутворення доброякісні та злоякісні (включаючи кістки та поліпи)

Рідко: новоутворення, включаючи неходжкінські лімфоми, рак шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види), рак шийки матки, гострий мієлолейкоз та мієлодисплазія (див. розділ «Особливості застосування»).

Ризик виникнення неходжкінської лімфоми та інших злоякісних пухлин, переважно раку шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види) та раку шийки матки збільшується у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами, особливо у хворих після трансплантації. Тому терапія Імураном повинна підтримуватись на мінімально ефективних дозах. Збільшення ризику розвитку неходжкінської лімфоми у хворих на ревматоїдний артрит, які лікуються імуносупресивними препаратами, порівняно з загальною групою хворих, найімовірніше, пов'язано із самим захворюванням. Є поодинокі повідомлення про випадки гострого мієлоїдного лейкозу та мієлодисплазії (інколи асоційованого з хромосомними абераціями).

Кров та лімфатична система

Дуже часто: пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія.

Часто: тромбоцитопенія.

Нечасто: анемія.

Рідко: агранулоцитоз, панцитопенія, апластична анемія, мегалобластична анемія, еритроїдна гіпоплазія. Застосування Імурану може бути пов'язане з дозозалежним і загальним оборотним пригніченням кісткового мозку, що проявляється частіше всього як лейкопенія, інколи – як анемія та тромбоцитопенія, рідко – як агранулоцитоз, панцитопенія та апластична анемія. Особливо це характерно для пацієнтів, схильних до

мієлотоксичності, наприклад, для тих хворих, у яких спостерігається дефіцит тіопуринметилтрансферази (ТПМТ), ниркова або печінкова недостатність. Також це стосується пацієнтів, яким не була знижена доза Імурану при одночасному призначенні алопуринолу.

При терапії Імураном відзначалось оборотне дозозалежне збільшення об'єму еритроцитів та вмісту в них гемоглобіну. Також спостерігалися мегалобластичні зміни кісткового мозку, але тяжка мегалобластична анемія та еритроїдна гіпоплазія зустрічаються рідко.

Імунна система

Нечасто: реакції гіперчутливості.

Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

Ряд різних клінічних синдромів, що є проявами підвищеної чутливості, мали місце періодично після застосування Імурану. Клінічні симптоми включали загальне нездужання, запаморочення, нудоту, блювання, діарею, гарячку, озноб, екзантему, висипання, васкуліт, міалгію, артралгію, артеріальну гіпотензію, порушення функції нирок, порушення функції печінки та холестаза (див. реакції з боку травного тракту).

У багатьох випадках при повторному призначенні Імурану побічні явища виникали знову.

У більшості випадків негайна відміна препарату та призначення при необхідності підтримуючої терапії призводить до одужання.

У разі інших значних патологічних змін в організмі були поодинокі повідомлення про летальні випадки. Після перенесеної реакції гіперчутливості необхідність продовження терапії Імураном повинна бути ретельно виважена на індивідуальній основі.

Легені та грудна клітка

Дуже рідко: оборотний пневмоніт.

Травний тракт

Часто: нудота.

Нечасто: панкреатит.

Дуже рідко: коліт, дивертикуліт та перфорація кишечника у хворих після трансплантації, тяжка діарея у хворих на запальні захворювання кишечника.

У деяких пацієнтів після першого прийому Імурану може з'явитись нудота, якої можна уникнути, приймаючи таблетки після їди.

Серйозні ускладнення, такі як коліт, дивертикуліт та перфорація кишечника, описані у хворих після трансплантації органів, які знаходились на імуносупресивній терапії. Тяжка діарея, що відновлювалася при повторному призначенні Імурану, спостерігалась при лікуванні Імураном пацієнтів із запаленням кишечника. Вірогідність того, що загострення симптомів можуть бути дозозалежними, має бути враховано при лікуванні таких пацієнтів.

Повідомлялося про випадки панкреатиту у невеликої кількості пацієнтів, особливо у хворих після трансплантації нирок та пацієнтів із запаленням кишечника. Точно встановити зв'язок панкреатиту з призначенням одного конкретного препарату важко, хоча у деяких випадках при повторному призначенні Імурану симптоми відновлювалися.

Гепатобіліарна система

Нечасто: холестаза та порушення функції печінки.

Рідко: життєво небезпечне ураження печінки.

На тлі лікування Імураном інколи повідомлялося про випадки холестазу та порушення функції печінки, що зазвичай поверталися до норми після відміни препарату. Це може бути пов'язано із симптомами реакції гіперчутливості (див. реакції з боку імунної системи).

Дуже рідко на тлі хронічного застосування азапіоприну, особливо у пацієнтів після трансплантації органів, може виникнути життєво небезпечне ураження печінки. Гістологічні дані включають розширення синусоїд, пурпуру печінки, венооклюзивний стан та нодулярну регенеративну гіперплазію. У деяких випадках відміна азапіоприну призводила до тимчасового або стабільного покращення гістологічних явищ та симптомів з боку печінки.

Гепатотоксичність може виявлятися підвищенням рівнів лужної фосфатази, білірубину, трансаміназ сироватки крові.

Шкіра та підшкірні тканини

Рідко: алопеція.

Спостерігається у деяких пацієнтів, які отримують азатіоприн та іншу імуносупресивну терапію. У багатьох випадках цей стан проходив сам по собі, незважаючи на продовження терапії. Чіткого взаємозв'язку між прийомом азатіоприну та алопецією не встановлено.

Інші побічні реакції, які включають: головний біль, аритмія, ураження рота та губ, менінгіт, парестезія, погіршення перебігу міастенії гравіс, погіршення перебігу дерматоміозиту, зміна смакових відчуттів та нюху.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 25 таблеток у блістері. По 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Екселла ГмбХ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Нюрнбергер Штр. 12, 90573 Фойхт, Німеччина.