

## **Состав**

*действующее вещество:* азатиоприн;

1 таблетка содержит азатиоприна 50 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный крахмал кукурузный; магния стеарат кислота стеариновая гипромеллоза; макрогол 400.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой и маркировкой GX CH1.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммунодепрессанты, азатиоприн. Код АТХ L04A X01.

## **Фармакодинамика**

Азатиоприн является пролекарством 6-меркаптопурина (6-МП). 6-МП - неактивный, но он действует как антагонист пурина и для иммуносупрессии требует клеточного поглощения и внутриклеточного анаболизма к нуклеотидам тиогуанина (НТГ). НТГ и другие метаболиты (например рибонуклеотиды 6-метил-меркаптопурина) подавляют *de novo* синтез пурина и взаимопревращения нуклеотидов пурина. НТГ также инкорпорированы в нуклеиновые кислоты, и это способствует иммуносупрессивным эффектам препарата.

Другие потенциальные механизмы действия включают угнетение многих путей биосинтеза нуклеиновых кислот, вследствие этого - задержки пролиферации клеток, участвующих в процессе детерминации и амплификации иммунного ответа.

Учитывая такой механизм действия терапевтический эффект имуран наступает через несколько недель или месяцев.

Действие метилнитроимидазолу, метаболита азатиоприна, но не 6-МП, до конца не выяснена. Однако в некоторых системах он влияет на активность азатиоприна, если сравнивать его с 6-МП.

## **Фармакокинетика**

Уровни азатиоприна и 6-меркаптопурина в плазме крови не имеют четкого соотношения с терапевтической эффективностью или токсичностью имуран.

### *Всасывания*

Всасывания азатиоприна неполное и вариабельно. Средняя биодоступность (диапазон) 6-МП после приема азатиоприна 50 мг составляет 47% (27-80%). Объем всасывания азатиоприна аналогичный по всему желудочно-кишечном тракте, включая желудок, тонкую и слепую кишки. Однако объем всасывания 6-МП после приема азатиоприна вариабельный и может быть отличным в разных местах всасывания, при этом самый высокий объем всасывания наблюдается в тонкой кишке, ниже объем - в желудке, и еще ниже - в слепой кишке.

Хотя исследований влияния приема пищи при лечении азатиоприном не проводили, были проведены исследования фармакокинетики 6-МП, касающиеся азатиоприна. Средняя относительная биодоступность 6-МП была примерно на 27% ниже после приема пищи или молока по сравнению с воздержанием от пищи на ночь. 6-МП нестабильной в молоке из-за наличия ксантинооксидазы (распад на 30% в течение 30 минут) (см. Раздел «Фармакокинетика Метаболизм»). Азатиоприн можно принимать вместе с пищей или натошак, но пациентам следует стандартизировать способ применения. Препарат не следует принимать вместе с молоком или молочными продуктами (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

После приема [35S] -азатиоприна максимальная радиоактивность в плазме крови достигается через 1-2 часа, после чего уменьшается с периодом полувыведения 4-6 часов. Это не является оценкой периода полувыведения самого азатиоприна, а отражает выведения из плазмы крови азатиоприна и [35S] -вмисных метаболитов препарата. В результате быстрого и экстенсивного метаболизма азатиоприна лишь часть радиоактивности, измеренная в плазме крови, относится к неметаболизированного препарата. В исследованиях, в которых концентрацию азатиоприна и 6-меркаптопурина в плазме крови определяли после введения азатиоприна, было установлено, что средний показатель  $T_{1/2}$  в плазме крови для азатиоприна находится в диапазоне 6-28 минут, а средний показатель  $T_{1/2}$  в плазме крови для 6-меркаптопурина - в диапазоне 38-114 минут после введения препарата.

### *Распределение*

Объем распределения в равновесном состоянии азатиоприна неизвестен. Средний показатель распределения в состоянии равновесия ( $\pm$  станд. Отклонение), что наблюдается, для 6-МП составляет 0,9 ( $\pm$  0,8) л / кг, хотя это может быть занижено значение, поскольку 6-МП выводится по всему организму (

а не только в печени).

После внутривенного или перорального применения 6-МП его концентрации в спинномозговой жидкости низкие или незначительные.

### *Метаболизм*

Азатиоприн *in vivo* быстро распадается на 6-МП и метилнитроимидазол под влиянием глутатион-S-трансферазы. 6-МП быстро проходит сквозь мембрану клетки и в результате прохождения многоуровневых путей экстенсивно метаболизируется до активных и неактивных метаболитов, при этом ни один из ферментов не является преобладающим. Из-за сложного метаболизма подавления одного фермента не может объяснять все случаи недостаточной эффективности лечения и / или тяжелой миелосупрессии. Предпочтительными ферментами, ответственными за метаболизм 6-МП или его дальнейших метаболитов, является полиморфный фермент тиопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ) (см. «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: аминосалицилата»), ксантиноксидаза (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: Аллопуринол / оксипуринол / тиопуринол» и «Фармакокинетика Всасывание»), инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: Рибавирин») и гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (ГФРТ). Другие ферменты, участвующие в формировании активных и неактивных метаболитов: гуанозинмонофосфатсинтетаза (ГМФС, что образует НТГ) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ИТФ-аза). Сам азатиоприн также метаболизируется альдегидоксидазой, образуя 8-гидроксиазатиоприн, что может быть активным. Также существуют многочисленные неактивные метаболиты, образующиеся другими путями.

Существует доказательство того, что полиморфизм в генах, кодирующих различные системы ферментов, задействованных в метаболизме азатиоприна может прогнозировать побочные действия лечения азатиоприном.

### *Тиопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ)*

Активность ТПМТ обратно пропорционально эритроцитарной концентрации производных от 6-МП нуклеотидов тиогуанин, при этом чем выше концентрации нуклеотидов тиогуанин, тем более значительное снижение уровня лейкоцитов и нейтрофилов. У пациентов с дефицитом ТПМТ возникают очень высокие концентрации цитотоксических нуклеотидов тиогуанин.

Исследование генотипа могут определить аллельный профиль пациента. В настоящее время 3 аллеля - ТПМТ \* 2, ТПМТ \* 3А и ТПМТ \* 3С - ответственные за снижение активности ТПМТ у 95% пациентов. Примерно 0,3% (1: 300) пациентов имеют две нефункциональные аллели (гомозиготный дефицит) гена ТПМТ и имеют слабую ферментативную активность или такую, что совершенно невозможно определить. Примерно 10% пациентов имеют одну нефункциональную аллель (гетерозиготы дефицит), что приводит к низкой или посредственной активности ТПМТ, и 90% пациентов имеют нормальную активность ТПМТ с двумя функциональными аллелями. Также существует группа пациентов (примерно 2%), имеющих очень высокую активность ТПМТ. Фенотипическое исследование определяет уровень нуклеотидов тиопурина или активность ТПМТ в эритроцитах и также может быть информативным (см. «Особенности применения»).

### *Вывод*

Через 24 часа после приема 100 мг <sup>35</sup>S -азатиоприна 50% радиоактивности выводились с мочой и 12% - с калом. Азатиоприн главным образом выводится с мочой в виде неактивного окисленного метаболита тиосечевой кислоты. Менее 2% выводились с мочой в виде азатиоприна или 6-МП. Азатиоприн имеет высокий показатель вывода с общим клиренсом, что превышает 3 л / мин у здоровых добровольцев. Относительно почечного клиренса или периода полураспада азатиоприна данные отсутствуют. Почечный клиренс 6-МП и его период полураспада составляют 191 мл / мин / м<sup>2</sup> и 0,9 часа соответственно.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста исследования не проводили (см. «Способ применения и дозы»).

#### *Дети с избыточной массой тела*

Во время клинического исследования в США 18 детей (в возрасте от 3 до 14 лет) были поровну разделены на две группы, в которых соотношение массы тела и роста превышало или было ниже 75 перцентиль. Каждый ребенок получал поддерживающее лечение 6-МП, и дозировка рассчитывалась на основе площади поверхности тела ребенка. Средний показатель АУС (0- ¥) 6-МП в группе, где соотношение превышало 75 перцентиль, был в 2,4 раза меньше, чем в группе, где соотношение было ниже 75 перцентиль. Таким образом, для детей с избыточной массой тела могут потребоваться более высокие допустимые дозы азатиоприна, рекомендуется осуществлять контроль за ответом на лечение у

таких пациентов (см. «Способ применения и дозы»).

### *Почечная недостаточность*

Исследование азатиоприна не показали различия фармакокинетики 6-МП у пациентов с уреимией по сравнению с пациентами с почечным трансплантатом. Из-за нехватки данных по активным метаболитам азатиоприна при почечной недостаточности необходимо учитывать возможность снижения дозы для пациентов с нарушением функции почек (см. «Способ применения и дозы»).

Азатиоприн и / или его метаболиты выводятся во время гемодиализа, при этом 45% радиоактивных метаболитов выводятся в течение 8 часов диализа.

### *Печеночная недостаточность*

Исследование азатиоприна проводилось с участием трех групп пациентов с почечными трансплантатами: пациенты без печеночной недостаточности, пациенты с печеночной недостаточностью (но без цирроза) и пациенты с печеночной недостаточностью и циррозом. Исследование показало, что влияние 6-меркаптопурина был в 1,6 раза выше у пациентов с печеночной недостаточностью (но без цирроза) и в 6 раз выше у пациентов с печеночной недостаточностью и циррозом по сравнению с пациентами без печеночной недостаточности. Таким образом, для пациентов с нарушением функции печени необходимо учитывать возможность снижения дозы (см. «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

В комбинации с кортикостероидами и / или другими иммуносупрессивными препаратами для профилактики реакции отторжения органов при трансплантации почек, сердца, печени, а также для уменьшения потребности в кортикостероидах при трансплантации почек.

В качестве монотерапии или в комбинации с кортикостероидами и / или другими препаратами (может включать уменьшение дозы или отмене ГКС) применяется при таких болезнях:

- тяжелый ревматоидный артрит;
- системная красная волчанка;
- дерматомиозит и полимиозит;
- аутоиммунный хронический активный гепатит;
- вульгарная пузырчатка;
- узелковый периартериит;

- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- хроническая рефрактерная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- рецидивирующий поочередный рассеянный склероз.

## **Противопоказания**

Имуран противопоказан больным с гиперчувствительностью к азатиоприну и другим компонентам препарата. Гиперчувствительность к 6-меркаптопурину.

Гиперчувствительность к 6-меркаптопурину.

### *Особые меры безопасности*

Медицинские работники, имеющие дело с таблетками, не покрытые пленочной оболочкой, должны соблюдать инструкции по обращению с цитотоксическими препаратами в соответствии с местными рекомендациями и / или требованиями.

Если пленочная оболочка не повреждена, риска при обращении с имуран, таблетками, покрытыми оболочкой, нет. Имуран, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует применять неразделенными, следовательно, при сохранении целостности оболочки не нужно принимать дополнительные меры предосторожности при обращении с препаратом.

*Уничтожения.* Таблетки имуран следует уничтожать в соответствии с существующими местными нормативными требованиями к утилизации опасных веществ.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Еда, молоко и молочные продукты*

Прием азатиоприна с пищей может несколько уменьшить системную экспозицию, однако маловероятно, что это является клинически значимым (см. «Побочные реакции»). Итак, азатиоприн можно принимать вместе с пищей или натощак, но пациентам следует стандартизировать способ применения.

Препарат не следует принимать вместе с молоком или молочными продуктами, поскольку они содержат ксантинооксидазы (фермент, который метаболизируется 6-меркаптопурином), что может привести к снижению концентрации 6-меркаптопурина в плазме крови (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика» ).

### *Вакцины*

Иммуносупрессивная активность имуран может иметь атипичный и потенциально негативное влияние на действие живых вакцин, поэтому применение живых вакцин больным не рекомендуется минимум еще 3 месяца после окончания лечения азатиоприном (см. «Особенности применения»).

Возможна ослабленная ответ на неодоушевленные вакцины; подобная реакция наблюдалась на вакцину от гепатита В при введении ее больным, лечившихся комбинацией азатиоприна и кортикостероидов.

По данным небольшого клинического исследования было установлено, что стандартные терапевтические дозы азатиоприна не нарушают реакцию на введение поливалентной пневмококковой вакцины, если оценивать это на основе средней концентрации антикапсулярных специфических антител.

Одновременный прием азатиоприна с другими лекарственными средствами.

### *Рибавирин*

Рибавирин подавляет фермент инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), что приводит к снижению выработки активных нуклеотидов 6-тиогуанин. При одновременном приеме азатиоприна и рибавирина сообщалось о тяжелой миелосупрессии; следовательно, их одновременный прием не рекомендуется (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика Метаболизм»).

### *Цитостатики / миелосупрессоры (см. «Особенности применения»)*

По возможности следует избегать одновременного применения с цитостатиками и препаратами с миелосупрессивным эффектом, такими как пеницилламин. Имеются сообщения о возникновении серьезных гематологических изменений при одновременном применении имуран и ко-тримоксазола.

Есть также сообщения о возможном развитии гематологических отклонений при одновременном применении азатиоприна и ингибиторов АПФ.

Вероятно также, что циметидин и индометацин могут иметь миелосупрессивный эффект будет усиливаться одновременным применением азатиоприна.

### *Аллопуринол / оксипуринол / тиопуринол и другие ингибиторы ксантиноксидазы*

Действие ксантиноксидазы подавляется аллопуринолом, оксипуринола и тиопуринол, что приводит к снижению преобразования биологически активной 6-тиоинозиновой кислоты в биологически неактивной 6-тиосечовой кислоты. При одновременном применении аллопуринола, оксипуринола и / или тиопуринол с 6-меркаптопурином или азатиоприн дозы последних следует уменьшать до 25%

от обычных (см. «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Другие ингибиторы ксантиноксидазы, такие как фебуксостат, могут снижать метаболизм азатиоприна. Одновременное применение не рекомендуется, поскольку недостаточно данных для определения адекватного снижения дозы.

### *Аминосалицилата*

Существуют свидетельства, что *in vitro* и *in vivo* производные аминосалицилата (например олсалазин, месалазин или сульфосалазин) подавляют фермент ТПМТ. Поэтому при одновременном приеме с производными аминосалицилата необходимо рассматривать возможность снижения дозировок азатиоприна (см. «Особенности применения»).

### *Метотрексат*

Метотрексат (20 мг / м<sup>2</sup> перорально) повышал AUC 6-меркаптопурина примерно на 31% и метотрексат (2 или 5 г / м<sup>2</sup> внутривенно) повышал AUC 6-меркаптопурина на 69 и 93% соответственно. Следовательно, в случае приема азатиоприна в сочетании с высокими дозами метотрексата необходимо регулировать дозировку для поддержания надлежащего уровня лейкоцитов в крови.

### *Инфликсимаб*

Наблюдалась взаимодействие между азатиоприн и инфликсимабом. У пациентов, получающих азатиоприн, наблюдается временное повышение уровня нуклеотида 6-тиогуанин (активного метаболита азатиоприна) и снижение среднего количества лейкоцитов в первые недели после инфузии инфликсимаба, что возвращаются к прежним значениям через 3 месяца.

### *Препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу*

Существуют клинические доказательства того, что азатиоприн является антагонистом недеполяризующих миорелаксантов, таких как кураре, d-тубокурарин и панкуроний. Экспериментальные данные подтверждают, что азатиоприн проявляет обратный эффект на нервно-мышечную блокаду, вызванную d-тубокурарином, и демонстрируют, что азатиоприн усиливает нервно-мышечную блокаду, вызванную сукцинилхолину (см. «Особенности применения»).

### Влияние азатиоприна на другие лекарственные средства

#### *Антикоагулянты*

Сообщалось об угнетении антикоагулянтного эффекта варфарина и аценокумарола в случае их приема вместе с азатиоприном; поэтому могут потребоваться более высокие дозы антикоагулянтов. Таким образом, при одновременном приеме антикоагулянтов с азатиоприном рекомендуется тщательно проводить коагуляционные пробы.

### **Особенности применения**

Иммунизация с использованием живой вакцины может потенциально привести к инфекционному заболеванию у пациента с подавленным иммунитетом. Поэтому не рекомендуется проводить иммунизацию живыми вакцинами минимум 3 месяца после окончания лечения азатиоприном (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Не рекомендуется одновременный прием рибавирина и азатиоприна. Рибавирин может снижать эффективность и повышать токсичность азатиоприна (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Мониторинг*

Применение имуран потенциально опасным. Поэтому его следует назначать только в том случае, когда существует возможность адекватного контроля за больным с целью выявления токсических эффектов в течение всего периода лечения.

Необходимо тщательно контролировать гематологический ответ и уменьшить поддерживающую дозировку до минимального, достаточного для получения клинического ответа.

Рекомендуется в течение первых 8 недель лечения имуран еженедельно или чаще (при применении высоких доз или при наличии тяжелой почечной и / или печеночной недостаточности) проводить полный анализ крови, включая подсчет тромбоцитов. В дальнейшем частоту анализа крови можно уменьшить, но не менее чем до 1 раза в месяц, в крайнем случае - не менее 1 анализ в 3 месяца.

При первых признаках патологического ухудшение картины крови необходимо немедленно прервать лечение, поскольку уровень лейкоцитов и тромбоцитов может падать после прекращения лечения.

Пациенты, получающие имуран, должны немедленно сообщать врачу о появлении у них инфекций, внезапных синяков или кровотечений и других проявлений угнетения костного мозга. Угнетение костного мозга обратима, если прекратить прием азатиоприна быстро.

Азатиоприн - гепатотоксический препарат, и во время лечения необходимо периодически проводить исследование функции печени. Для пациентов с предшествующим заболеванием печени или тех, кто получает другую потенциально гепатотоксическую терапию, рекомендуется более частый контроль. Необходимо предупредить пациента, что он должен немедленно прекратить прием азатиоприна при возникновении выраженной желтухи.

Очень редко у некоторых пациентов с дефицитом фермента тиопуринометилтрансферазы (ТПМТ) может быть непривычно увеличенная чувствительность к миелосупрессивного эффекта азатиоприна, что может приводить к быстрому угнетению костного мозга на фоне лечения имуран. Эти явления могут обостряться при одновременном назначении препаратов, угнетающих ТПМТ, например олсалазина, месалазина или сульфасалазина. Также сообщалось о возможной взаимосвязи между уменьшением активности ТПМТ и возникновением вторичной лейкемии и миелодисплазии у некоторых больных, которые лечатся 6-меркаптопурином (активный метаболит азатиоприна) в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (см. «Побочные реакции»). Хотя в некоторых лабораториях проводят тесты на определение дефицита ТПМТ, такие тесты не выявляют всех пациентов с риском возникновения тяжелой токсичности. Поэтому следует проводить тщательный контроль анализа крови пациента.

Возможно, возникнет необходимость в снижении дозы азатиоприна при его приеме одновременно с другими лекарственными средствами, первичная или вторичная токсичность которых включает миелосупрессию (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: Цитостатики / миелосупрессоры»).

### *Пациенты с вариантом NUDT15*

Пациенты с наследственной мутацией гена NUDT15 имеют повышенный риск развития тяжелых токсических эффектов азатиоприна, как ранняя лейкопения и алоpecia, при применении обычных доз тиопуринов. Обычно такие пациенты нуждаются в снижении дозы, особенно пациенты с гомозиготным вариантом NUDT15 (см. «Способ применения и дозы»). Частота NUDT15 c.415C> T имеет этническую вариабельность и равна примерно 10% у жителей Восточной Азии, 4% - Латинской Америки, 0,2% - Европы и 0% - Африки. В любом случае необходимо проводить тщательный мониторинг показателей крови.

### *Гиперчувствительность*

Пациентам с подозрением на реакцию повышенной чувствительности к 6-меркаптопурину в анамнезе следует применять пролекарства азатиоприн и

наоборот, если только у пациента не подтверждена чувствительность к определенному препарату, повлекший такую реакцию, и исключена повышенная чувствительность к другим препаратам путем проведения аллергологических тестов.

### *Лактоза*

Имуран содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактозы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять этот препарат.

### *Почечная и / или печеночная недостаточность*

Необходимо соблюдать осторожность при приеме азатиоприна пациентов с почечной и / или печеночной недостаточностью. Необходимо рассматривать возможность снижения дозы для таких пациентов и тщательно следить за гематологической реакцией (см. «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

### *Синдром Леша - Найхана*

Ограниченное количество данных свидетельствует, что имуран вреден для пациентов с дефицитом гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша - Найхана). Таким образом, учитывая нарушения метаболизма у таких пациентов не рекомендуется назначать им имуран.

### *Мутагенность*

Хромосомные нарушения наблюдались как у мужчин, так и у женщин, лечившихся имуран, однако трудно оценить роль имуран в развитии этих нарушений. Хромосомные нарушения, исчезали со временем, наблюдались в лимфоцитах потомков пациентов, которые лечились имуран. За исключением очень редких случаев, никаких явных признаков физических нарушений у потомков пациентов, которые лечились имуран, обнаружено не было (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). При лечении ряда заболеваний азатиоприном и УФ-волнами наблюдался синергический кластогенных эффект.

### *Канцерогенность (см. «Побочные реакции»)*

Повышенный риск возникновения лимфопролиферативных расстройств и других злокачественных опухолей, преимущественно рака кожи (меланома и другие виды), саркомы (Капоши и другие виды) и рака шейки матки *in situ*,

увеличивается у больных, которые лечатся иммуносупрессивными препаратами, включая азатиоприн. Этот риск больше связан с интенсивностью и продолжительностью иммуносупрессивной терапии, чем с конкретным препаратом, назначается. Имеются сообщения о том, что отмена иммуносупрессивного лечения приводило к частичному регрессу лимфопролиферативного расстройства.

Таким образом, схему лечения, сочетающий несколько иммуносупрессантов (включая тиопурин), следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к лимфопролиферативным заболеваниям, иногда с летальным исходом. Комбинация нескольких иммуносупрессантов, которые применяют одновременно, увеличивает риск развития лимфопролиферативных заболеваний, связанных с вирусом Эпштейна - Барр (ВЭБ).

Пациенты, получающие несколько иммуносупрессивных препаратов, имеют большой риск слишком большого угнетения иммунной системы, поэтому терапию иммунодепрессантами нужно проводить в минимальных эффективных дозах. Как и для всех пациентов с повышенным риском возникновения рака кожи, следует ограничить влияние солнечных лучей и УФ-облучения, носить соответствующую одежду и применять солнцезащитные кремы с высоким коэффициентом защиты.

Пациенты с ревматоидным артритом, которые ранее лечились алкилирующими соединениями (циклофосфамидом, хлорамбуцилом, мелфаланом и т. Д.), могут иметь чрезвычайно высокий риск неоплазии при лечении азатиоприном.

Поступали сообщения о печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, когда азатиоприн применяли отдельно или в комбинации с ингибиторами фактора некроза опухоли или другими иммуносупрессантами. Хотя большинство зарегистрированных случаев наблюдалась у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, были также зарегистрированы случаи за пределами этой популяции больных (см. «Побочные реакции»).

### *Синдром активации макрофагов*

Синдром активации макрофагов (САМ) является известным расстройством, угрожающего жизни и может развиваться у пациентов с аутоиммунными состояниями, в частности с воспалительным заболеванием кишечника, поэтому существует потенциальная вероятность повышенной склонности к развитию такого состояния при применении азатиоприна. Если САМ диагностируется или подозревается, то можно раньше следует оценить состояние пациента и начать лечение, а применение азатиоприна следует прекратить. Врачи должны следить за симптомами инфекций, таких как ВЭБ и цитомегаловирусная инфекция, поскольку они являются известными факторами развития САМ.

### *Инфекции, вызванные вирусом varicella zoster (см. «Побочные реакции»)*

Инфекции, вызванные вирусом varicella zoster (ветряная оспа или herpes zoster), могут становиться тяжелее при лечении иммуносупрессантами. Следует быть осторожными и перед назначением иммуносупрессантов необходимо проверить, имел ли пациент заболевания, вызванные вирусом varicella zoster. Для этого полезным серологическое тестирование перед началом лечения. В случае отсутствия в анамнезе влияния этого вируса следует избегать контакта с больными ветряной оспой или herpes zoster. В случае присутствия воздействия вируса необходимо принять меры предосторожности для того, чтобы избежать развития ветряной оспы или опоясывающего герпеса у пациента, и решить вопрос о пассивной иммунизации varicella zoster иммуноглобулином. При инфицировании вирусом varicella zoster следует принять необходимые меры, включающие противовирусную и поддерживающую терапию.

### *Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

У больных, которые лечились азатиоприном вместе с другими иммуносупрессивными препаратами, сообщалось о случаях возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии - оппортунистической инфекции, вызванной JC (John Cunningham) вирусом. Применение иммуносупрессивной терапии следует прекратить при первых признаках или симптомах, которые могли бы дать возможность заподозрить прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию и провести соответствующее исследование для установления диагноза (см. «Побочные реакции»).

### *Гепатит В (см. «Побочные реакции»)*

Носители гепатита В (определяемые как пациенты, положительные на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg) более шести месяцев) или пациенты с документально подтвержденной инфекцией ВГВ в анамнезе, которые получают иммунодепрессанты, имеют риск реактивации репликации ВГВ с бессимптомным повышением уровней ДНК ВГВ и АЛТ в сыворотке крови. Следует рассмотреть местные рекомендации, включая профилактическое лечение пероральными препаратами против ВГВ.

### *Препараты, влияющие на нервно-мышечную передачу*

Необходима особая осторожность, когда азатиоприн применяют одновременно с препаратами, влияющими на нервно-мышечную передачу, такими как тубокурарин или сукцинилхолин. Он также может усиливать нервно-мышечную блокаду, вызывается депполяризирующими препаратами, такими как сукцинилхолин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и

другие виды взаимодействий»). Пациентов следует предупредить, что перед операцией они должны сообщить анестезиологу о лечении азатиоприном.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Данных о влиянии азатиоприна на способность управлять автомобилем и другими механизмами нет, и он не может быть предусмотренным учитывая фармакологические особенности препарата.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Фертильность*

Специфическое влияние лечения азатиоприном на фертильность человека неизвестен.

#### *Беременность*

Была продемонстрирована значительная трансплацентарная и трансамниотична передача азатиоприна и его метаболитов от матери к плоду.

Имуран не следует назначать беременным или женщинам, которые могут забеременеть в ближайшем будущем, без тщательной оценки преимущества ожидаемой пользы над возможным риском применения препарата.

Свидетельства о тератогенность имуран для человека являются неоднозначными. Исследования на животных показывают, что применение препарата в период органогенеза приводит к врожденным дефектам различной степени тяжести. Как и при применении других цитотоксических препаратов, следует пользоваться адекватными средствами контрацепции обоим партнерам, если хотя бы один из них лечится имуран.

Хромосомные аномалии, исчезали со временем, наблюдались в лимфоцитах потомков пациентов, получавших препарат имуран. За исключением очень редких случаев, никаких явных признаков физических нарушений у потомков пациентов, получавших препарат имуран, обнаружено не было. При лечении ряда заболеваний азатиоприном и длинноволновым ультрафиолетовым светом наблюдался синергический кластогенных эффект (см. «Особенности применения»).

Имеются сообщения о преждевременных родах и рождении детей с низкой массой тела при применении имуран женщинам в период беременности, особенно в сочетании с кортикостероидами. Также есть сообщения о случаях

спонтанных абортос после лечения имуран матери или отца.

В некоторого количества младенцев, матери которых лечились азатиоприном в период беременности, наблюдались лейкопения и тромбоцитопения. Поэтому чрезвычайное внимание следует уделять контролю за состоянием крови у женщин в период беременности.

Насколько возможно, следует избегать применения препарата в период беременности. Препарат может навредить плоду. Препарат не следует применять беременным пациенткам с ревматоидным артритом. Если препарат применяют беременной или пациентка забеременела во время лечения, ее следует предупредить о потенциальных рисках для плода.

### *Кормления грудью*

У женщин, которые кормят грудью во время лечения азатиоприном, в молозиве и грудном молоке оказывается 6-меркаптопурин. Согласно имеющимся данным, уровень экскреции в грудное молоко является низким. Учитывая ограниченные имеющиеся данные, риск для новорожденных / младенцев считается маловероятным, но не может быть исключен.

Женщинам, которые принимают азатиоприн, рекомендуется воздерживаться от кормления грудью, если только польза не превышает потенциальные риски.

Если принято решение кормить грудью, то, поскольку 6-меркаптопурин является сильным иммунодепрессантом, следует тщательно контролировать состояние младенца, получает грудное молоко, о возникновении признаков иммуносупрессии, лейкопении, тромбоцитопении, гепатотоксичности, панкреатита или других симптомов влияния 6-меркаптопурина.

## **Способ применения и дозы**

### *Общее замечание*

Если отсутствует возможность перорального применения, то парентерально азатиоприн можно вводить только путем внутривенных инъекций, однако введение таким путем необходимо прекратить сразу после восстановления возможности приема внутрь. Специалистам следует обратиться к специализированной медицинской литературе для получения инструкций по клиническому применению в отдельных случаях.

### Применение взрослым

#### *Дозы при трансплантации*

В зависимости от режима иммуносупрессии в первый день можно применять дозу до 5 мг / кг массы тела в сутки в 2-3 приема. Поддерживающая доза составляет 1-4 мг / кг массы тела в сутки, и ее следует устанавливать в зависимости от клинического состояния и гематологической толерантности.

Данные исследований свидетельствуют, что терапию имуран следует проводить неопределенно долго, даже при применении низких доз, из-за риска отторжения трансплантата.

#### *Дозы для лечения рассеянного склероза*

Рекомендуемая доза для лечения рецидивирующего перемежающейся рассеянного склероза является 2-3 мг / кг массы тела в сутки в 2-3 приема. Для достижения эффективности лечения может потребоваться больше года. Контроль за прогрессированием болезни может быть установлен после двух лет лечения.

#### *Дозы при других заболеваниях*

Начальная доза составляет 1-3 мг / кг массы тела в сутки, и ее следует корректировать в этих пределах в зависимости от клинического ответа (которая проявляется в течение недель или месяцев лечения) и гематологической толерантности.

При появлении терапевтического эффекта поддерживающая доза уменьшается до уровня, при котором этот терапевтический эффект поддерживается. При отсутствии терапевтического эффекта через 3 месяца лечения следует пересмотреть целесообразность назначения имуран.

Поддерживающая доза может быть в пределах от менее 1 мг / кг массы тела до 3 мг / кг массы тела в сутки в зависимости от клинического состояния и индивидуальных ответов пациента, включая гематологической толерантность.

#### Дети

Для профилактики у детей реакций отторжения при трансплантации способ применения и дозы такие, как для взрослых.

#### *Дети с избыточной массой тела*

Детям с избыточной массой тела могут потребоваться более высокие допустимые дозы, поэтому следует тщательно наблюдать за их ответом на такое лечение (см. «Фармакокинетика Особые группы пациентов. Дети с избыточной массой тела»).

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Опыт применения имуран пациентам пожилого возраста ограничен. Хотя доступные данные свидетельствуют, что частота побочных эффектов у больных пожилого возраста, получающих имуран, не отличается от таковой у других пациентов, рекомендуется наблюдать за почечной и печеночной функцией и снижать дозировку при возникновении недостаточности (см. «Способ применения и дозы: Применение пациентам с почечной недостаточностью. Применение пациентам с печеночной недостаточностью »).

#### *Применение пациентам с почечной недостаточностью*

Поскольку фармакокинетика азатиоприна официально не изучалась при нарушении функции почек, нет возможности предоставить конкретные рекомендации по дозировке. Поскольку нарушение функции почек может привести к замедлению элиминации азатиоприна и его метаболитов, следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы для пациентов с нарушением функции почек. Состояние пациентов следует контролировать по возникновению дозозависимых побочных реакций (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

#### *Применение пациентам с печеночной недостаточностью*

Поскольку фармакокинетика азатиоприна официально не изучалась при нарушении функции печени, нет возможности предоставить конкретные рекомендации по дозировке. Поскольку нарушение функции печени может привести к уменьшению элиминации азатиоприна и его метаболитов, следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы для пациентов с нарушением функции печени. Состояние пациентов следует контролировать по возникновению дозозависимых побочных реакций (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

#### *Комбинированное лечение*

При одновременном приеме ингибиторов ксантиноксидазы, например аллопуринола и азатиоприна, необходимо применять лишь 25% обычной дозы, поскольку аллопуринол снижает скорость катаболизма азатиоприна (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Пациенты с дефицитом тиопурип S-метилтрансферазы (ТПМТ)*

Пациенты с частичным или полным наследственным дефицитом ТПМТ имеют повышенный риск тяжелой токсичности азатиоприна при приеме его в нормальных дозах и в целом требуют значительного снижения дозы. Оптимальной начальной дозы для пациентов с гомозиготным дефицитом не были

определены (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Большинство пациентов с гетерозиготным дефицитом ТПМТ могут переносить рекомендуемые дозы азатиоприна, но некоторые из них могут потребовать снижения дозы. Существуют генотипу и фенотипические тесты ТПМТ (см. «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

#### *Пациенты с вариантом NUDT15*

Пациенты с наследственной мутацией гена NUDT15 имеют повышенный риск развития тяжелых токсических эффектов азатиоприна (см. «Особенности применения»). Обычно такие пациенты нуждаются в снижении дозы, особенно пациенты с гомозиготным вариантом NUDT15. Перед началом лечения азатиоприном можно рассмотреть целесообразность проведения генотипического тестирования на варианты NUDT15. В любом случае необходимо проводить тщательный мониторинг показателей крови.

#### Способ применения

##### *Для перорального применения*

Азатиоприн можно принимать вместе с пищей или натощак, но пациентам следует стандартизировать способ применения. В начале применения азатиоприна некоторые пациенты испытывают тошноту. При пероральном применении тошноту можно облегчить путем приема таблеток после еды. Однако прием азатиоприна в таблетках после еды может уменьшить перорально абсорбцию, поэтому следует рассмотреть необходимость мониторинга эффективности лечения после такого приема.

Препарат не следует принимать с молоком или молочными продуктами (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Азатиоприн следует принимать не менее чем за 1 час до или через 2 часа после употребления молока или молочных продуктов (см. «Фармакокинетика»).

#### **Дети**

Препарат можно применять для лечения детей, за исключением лечения рассеянного склероза, при котором применять имуран у детей не рекомендуется.

#### **Передозировка**

##### *Симптомы*

Инфекции неустановленной этиологии, появление язв в горле, синяков и кровотечений являются основными симптомами передозировки имуран, что обусловлено угнетением костного мозга, максимум которого наступает через 9-14 дней. Эти симптомы более характерны для хронической передозировки, чем для острого. Имеются сообщения о больном, который принял разовую дозу 7,5 г азатиоприна, что немедленно вызвало тошноту, рвоту и диарею с последующим развитием умеренной лейкопении и нарушением функции печени.

Выздоровление не сопровождалось осложнениями.

### *Лечение*

Поскольку специфического антидота нет, необходимо тщательно контролировать картину крови и проводить общие поддерживающие мероприятия. Активные меры (например применение активированного угля) могут быть неэффективны при передозировке азатиоприн, если они не будут приняты в течение 60 минут после приема.

Проводится поддерживающая терапия согласно клиническим состоянием и в соответствии с национальными рекомендациями по лечению отравлений.

Терапевтическая ценность диализа для пациентов, которые приняли чрезмерную дозу имуран, неизвестно, хотя азатиоприн частично диализируется.

### **Побочные реакции**

Важнейшие побочные реакции включают угнетение костного мозга, чаще всего проявляется в виде лейкопении, тромбоцитопении или анемии вирусные, грибковые и бактериальные инфекции; опасное для жизни поражение печени, гиперчувствительность, синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

По частоте возникновения побочные реакции классифицируются следующим образом: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $> 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

### *Инфекции и инвазии*

Очень часто: вирусные, грибковые и бактериальные инфекции у пациентов после трансплантации, получающих лечение азатиоприном в комбинации с другими иммуносупрессоров.

Нечасто: вирусные, грибковые и бактериальные инфекции у других пациентов.

Очень редко: сообщалось о случаях прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с JC (John Cunningham) вирусом, после применения азатиоприна в комбинации с другими иммуносупрессантами (см. «Особенности применения»).

У пациентов, получающих имуран в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессорами, особенно кортикостероидами, повышается чувствительность к вирусной, грибковой и бактериальной инфекции, включая тяжелые или атипичные инфекции, вызываемые вирусами varicella zoster, herpes zoster, гепатита В и другими инфекционными агентами ( см. «Особенности применения»).

*Новообразования доброкачественные, злокачественные и невыясненной этиологии (включая кисты и полипы)*

Редко: новообразования, включая лимфопролиферативными расстройства, рак кожи (меланома и другие виды), саркомы (Капоши и другие виды), рак шейки матки in situ, острый миелолейкоз и миелодисплазия (см. «Особенности применения»).

Неизвестно: печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома.

Риск возникновения неходжкинской лимфомы и других злокачественных опухолей, преимущественно рака кожи (меланома и другие виды), саркомы (Капоши и другие виды) и рака шейки матки in situ увеличивается у больных, которые лечатся иммуносупрессивными препаратами, особенно у больных после трансплантации, которые получают интенсивное лечения. Поэтому терапия имуран должна поддерживаться минимальными эффективными дозами.

Увеличение риска развития неходжкинской лимфомы у больных ревматоидным артритом, которые лечатся иммуносупрессивными препаратами по сравнению с общей группой больных, скорее всего, связано с самим заболеванием. Имеются единичные сообщения о случаях острого миелоидного лейкоза и миелодисплазии (иногда ассоциированные с хромосомными абберациями).

*Кровь и лимфатическая система*

Очень часто: угнетение функции костного мозга, лейкопения.

Часто: тромбоцитопения.

Нечасто: анемия.

Редко: агранулоцитоз, панцитопения, апластическая анемия, мегалобластная анемия, эритроидная гипоплазия.

Применение имуран может быть связано с дозозависимым и вообще обратным угнетением костного мозга, проявляется чаще всего как лейкопения, иногда - как анемия и тромбоцитопения, редко - как агранулоцитоз, панцитопения и апластическая анемия. Особенно это характерно для пациентов, склонных к миелотоксичности, например для тех, у кого наблюдается дефицит тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ), почечная или печеночная недостаточность. Также это касается пациентов, которым не была снижена доза имуран при одновременном назначении аллопуринола.

При терапии имуран отмечалось обратимое дозозависимое увеличение объема эритроцитов и содержания в них гемоглобина. Также наблюдались мегалобластические изменения костного мозга, но тяжелая мегалобластная анемия и эритроидная гипоплазия встречаются редко.

### *Иммунная система*

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Очень редко: синдром Стивенса - Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Ряд различных клинических синдромов, являются проявлениями повышенной чувствительности, наблюдались периодически после применения имуран. Клинические симптомы включали общее недомогание, головокружение, тошноту, рвоту, диарею, лихорадку, озноб, экзантему, сыпь, васкулит, миалгия, артралгия, артериальной гипотензии, нарушение функции почек, нарушение функции печени и холестаза (см. «Гепатобилиарной системы» ниже).

Во многих случаях при повторном назначении имуран побочные явления возникали вновь.

В большинстве случаев немедленная отмена препарата и назначение в случае необходимости поддерживающей терапии обеспечивает выздоровление.

В случае других значительных патологических изменений в организме были единичные сообщения о летальном исходе.

После перенесенной реакции гиперчувствительности необходимость продолжения терапии имуран нужно тщательно взвесить на индивидуальной основе.

### *Легкие и грудная клетка*

Очень редко: обратный пневмонит.

## *Пищеварительный тракт*

Часто: тошнота.

Нечасто: панкреатит.

Очень редко: колит, дивертикулит и перфорация кишечника у больных после трансплантации, тяжелая диарея у больных воспалительными заболеваниями кишечника.

У некоторых пациентов после первого приема имуран может появиться тошнота, которой можно избежать, принимая таблетки после еды. Однако прием азатиоприна в таблетках после еды может уменьшить перорально абсорбцию, поэтому следует рассмотреть необходимость мониторинга эффективности лечения после такого приема (см. «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакокинетика»).

Серьезные осложнения, такие как колит, дивертикулит и перфорация кишечника, описаны у больных после трансплантации органов, которые находились на иммуносупрессивной терапии. Однако этиология не установлена и одной из причин может быть применение высоких доз кортикостероидов. Тяжелая диарея, восстанавливалась при повторном назначении имуран, наблюдалась при лечении имуран пациентов с воспалением кишечника. Вероятность того, что обострение симптомов может быть связано с лекарственным средством, должно быть учтено при лечении таких пациентов.

Сообщалось о случаях панкреатита у небольшого количества пациентов, особенно у больных после трансплантации почек и пациентов с воспалением кишечника. Точно установить связь панкреатита с назначением одного конкретного препарата трудно, хотя в некоторых случаях при повторном назначении имуран симптомы восстанавливались.

## *Гепатобилиарной системы*

Нечасто: холестаза и нарушение функции печени.

Редко: опасное для жизни поражение печени.

На фоне лечения имуран иногда сообщалось о случаях холестаза и нарушение функции печени, обычно обратно после отмены препарата. Это может быть связано с симптомами реакции гиперчувствительности (см. «Иммунная система» выше).

Очень редко: на фоне хронического применения азатиоприна, особенно у пациентов после трансплантации органов, может возникнуть опасное для жизни поражение печени. Гистологические данные включают расширение синусоид, пурпура печени, тромбоз состояние и нодулярную регенеративную гиперплазию. В некоторых случаях отмена азатиоприна приводило к временному или стабильного улучшения гистологических явлений и симптомов со стороны печени.

Гепатотоксичность может проявляться повышением уровней щелочной фосфатазы, билирубина, трансаминаз сыворотки крови.

#### *Кожа и подкожные ткани*

Редко: алопеция.

Неизвестно: синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз), светочувствительность.

Потеря волос наблюдается у некоторых пациентов, получающих азатиоприн и другую иммуносупрессивную терапию. Во многих случаях это состояние проходил сам по себе, несмотря на продолжение терапии. Четкой взаимосвязи между приемом азатиоприна и алопецией не установлено.

#### *Исследования*

Нечасто отклонения от нормы функциональных тестов печени.

Другие побочные реакции, в частности: головная боль, аритмия, поражение рта и губ, менингит, парестезии, ухудшение течения миастении гравис, ухудшение течения дерматомиозита, изменение вкусовых ощущений и обоняния.

#### *Дети*

Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

#### *Отчетность о подозреваемых побочные реакции*

Отчетность о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства важна. Это позволяет проводить постоянный мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через национальную систему отчетности.

#### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 25 таблеток в блистере. По 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Екселла ГмбХ и Ко. КГ.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Нюрнбергер штр. 12 90537 Фойхт, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).