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 «ІМ 5».

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти, азатіоприн. Код АТХ L04A X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азатіоприн є проліками 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.

Азатіоприн добре всмоктується після перорального застосування. Середня абсолютна біодоступність (діапазон) 6-МП після прийому азатіоприну 50 мг становить 47 % (27–80 %). Обсяг всмоктування азатіоприну аналогічний по всьому шлунково-кишковому тракті, включаючи шлунок, тонку та сліпу кишки. 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 є актуальними для азатіоприну. Середня відносна біодоступність 6-МП була приблизно на 27 % нижча після прийому їжі або молока порівняно з утриманням від їжі на ніч. 6-МП нестабільний у молоці через наявність ксантиноксидази (розпад на 30 % протягом 30 хвилин) (див. розділ «Фармакокінетика: Метаболізм» і «Спосіб застосування та дози»). Азатіоприн можна приймати разом з їжею або натще, але пацієнтам слід стандартизувати спосіб застосування. Препарат не слід приймати разом із молоком або молочними продуктами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після перорального прийому [^{35}S]-азатіоприну максимальна радіоактивність у плазмі крові спостерігається через 1–2 години, після чого зменшується з періодом напіввиведення 4–6 годин. Це не є оцінкою періоду напіввиведення самого азатіоприну, а відображає виведення з плазми крові азатіоприну та [^{35}S]-вмісних метаболітів препарату. Як наслідок швидкого та екстенсивного метаболізму азатіоприну лише частка радіоактивності, виміряна у плазмі крові, відноситься до неметаболізованого препарату. У дослідженнях, в яких концентрацію азатіоприну та 6-меркаптопурину в плазмі крові визначали після внутрішньовенного введення азатіоприну, було встановлено, що середній показник $T_{1/2}$ в плазмі крові для азатіоприну знаходиться в діапазоні 6–28 хвилин, а середній показник $T_{1/2}$ в плазмі крові для 6-меркаптопурину — в діапазоні 38–114 хвилин після внутрішньовенного введення препарату.

Розподіл.

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

Після внутрішньовенного або перорального застосування 6-МП його концентрації у спинномозковій рідині низькі або незначні.

Метаболізм.

Азатіоприн *in vivo* швидко розпадається на 6-МП та метилнітроімідазол під впливом глютатіон-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 лікування 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій: Аміносаліцилати»), ксантиноксидаза (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-гідроксиазатіоприн, що може бути активним. Також існують численні неактивні метаболіти, що утворюються іншими шляхами.

Існує доказ того, що поліморфізм у генах, що кодують різні системи ферментів, задіяних у метаболізмі азатіоприну, може прогнозувати побічні дії лікування азатіоприном.

Тіопурин S-метилтрансфераза (ТПМТ).

Активність ТПМТ обернено пропорційна 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 нефункціональні алелі (гомозиготний дефіцит) гена ТПМТ і мають слабку ферментну активність або таку, що зовсім неможливо визначити. Приблизно 10 % пацієнтів мають одну нефункціональну алель (гетерозиготний дефіцит), що призводить до низької або посередньої активності ТПМТ, і 90 % пацієнтів мають нормальну активність ТПМТ із двома функціональними 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. розділ «Особливості застосування»).

Виведення.

Через 24 години після перорального прийому 100 мг ^{35}S-азатіоприну 50 % радіоактивності виводилися із сечею і 12 % – з калом. Азатіоприн головним чином виводиться із сечею у вигляді неактивного окисненого метаболіту 6-тіосечової кислоти. Менше 2 % виводилися із сечею у вигляді азатіоприну або 6-МП. Азатіоприн має високий показник виведення із загальним кліренсом, що перевищує 3 л/хв у здорових добровольців. Стосовно ниркового кліренсу або періоду напіврозпаду азатіоприну дані відсутні. Нирковий кліренс 6-МП та його період напіврозпаду становлять 191 мл/хв/м^2 та 0,9 години відповідно.

Також у сечі виявляється 1-метил-4-нітро-5-тіоімідазол як менш значний продукт екскреції. Це, ймовірно, свідчить про те, що азатіоприн ексклюзивно розщеплюється шляхом нуклеофільної атаки у 5-позиції кільця нітроімідазолу з утворенням 6-меркаптопурину та 1-метил-4-нітро-5-(S-

глутатіоніл)імідазолу. Невелика частка препарату може розщеплюватися між атомом S та пуриновим кільцем. Лише невелика кількість введеного азатіоприну виводиться у неметаболізованій формі із сечею.

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 підтримувальне лікування 6-МП, і дозування розраховувалося на основі площі поверхні тіла дитини. Середній показник AUC (0-¥) 6-МП у групі, де співвідношення перевищувало 75 перцентиль, був у 2,4 рази менший, ніж у групі, де співвідношення було нижче 75 перцентиль. Таким чином, для дітей із надмірною масою тіла можуть бути потрібні вищі допустимі дози азатіоприну, рекомендується здійснювати контроль за відповіддю на лікування у таких пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність.

Дослідження азатіоприну не показали відмінності у фармакокінетиці 6-МП у 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. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Печінкова недостатність.

Дослідження азатіоприну проводилося за участю 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 разу вищим у 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. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Як імуносупресивний антиметаболіт окремо або частіше з іншими препаратами (зазвичай кортикостероїдами) та процедурами, що впливають на імунну відповідь. Терапевтичний ефект може ставати очевидним лише через декілька тижнів чи місяців і може включати

стероїдзберігаючий ефект, що знижує токсичність, пов’язану з високими дозами та тривалим застосуванням кортикостероїдів.

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

Для лікування запального захворювання кишечнику (ЗЗК) (хвороби Крона чи виразкового коліту) помірного або тяжкого ступеня у пацієнтів, які потребують лікування кортикостероїдами, у пацієнтів, які не переносять кортикостероїди, або у пацієнтів, захворювання яких є рефрактерним до інших варіантів стандартного лікування першої лінії.

Як монотерапія або частіше у комбінації з кортикостероїдами та/або іншими препаратами та процедурами для клінічного покращення (що може включати зменшення дози або відміну кортикостероїдів) у частки пацієнтів при таких хворобах:

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

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Медичні працівники, які мають справу з таблетками, не покритими 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 вживати додаткових запобіжних заходів при поводженні з

препаратом.

Утилізація. Таблетки Імурану слід утилізувати згідно з існуючими місцевими нормативними вимогами до утилізації небезпечних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Їжа, молоко та молочні продукти.

Прийом азатіоприну з їжею може дещо зменшити системну експозицію, однак малоймовірно, що це є клінічно значущим (див. розділ «Побічні реакції»). Отже, азатіоприн можна приймати разом з їжею або натще, але пацієнтам слід стандартизувати спосіб застосування. Препарат не слід приймати разом з молоком або молочними продуктами, оскільки вони містять ксантиноксидазу (фермент, який метаболізує 6-меркаптопурин), що може призвести до зниження концентрації 6-меркаптопурину в плазмі крові (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Вакцини.

Імуносупресивна активність Імурану може мати атиповий та потенційно негативний вплив на дію живих вакцин, тому застосування живих вакцин хворим не рекомендується щонайменше ще 3 місяці після закінчення лікування азатіоприном (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Вплив одночасно застосованих лікарських засобів на азатіоприн.

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. розділи «Фармакокінетика: Метаболізм» та «Особливості застосування»).

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 триметоприму/сульфаметоксазолу 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 та інші інгібітори ксантиноксидази.

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/або тіопуринолу із 6-меркаптопурином або азатіоприном дози останніх слід зменшувати до 25 % від звичайних (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З огляду на дані доклінічних досліджень, інші інгібітори ксантиноксидази, такі як фебуксостат, можуть подовжувати дію азатіоприну, що, можливо, призводить до підсилення супресії кісткового мозку. Одночасне застосування не рекомендується, оскільки недостатньо даних для визначення адекватного зниження дози азатіоприну.

Аміносаліцилати.

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

Метотрексат.

Метотрексат (20 мг/м^2 перорально) підвищував AUC 6-меркаптопурину приблизно на 31 % і метотрексат (2 або 5 г/м^2 внутрішньовенно) підвищував AUC 6-меркаптопурину на 69 та 93 % відповідно. Отже, у разі прийому азатіоприну разом із високими дозами метотрексату необхідно регулювати дозування для підтримки належного рівня лейкоцитів у крові.

Інфліксимаб.

Спостерігалася взаємодія між азатіоприном та інфліксимабом. У пацієнтів, які отримують азатіоприн, спостерігається тимчасове підвищення рівнів нуклеотиду 6-тіогуаніну (активного метаболіту азатіоприну) та зниження середньої кількості лейкоцитів у перші тижні після інфузії інфліксимабу, що повертаються до попередніх значень через 3 місяці.

Препарати, що блокують нервово-м'язову передачу.

Існують клінічні докази того, що азатіоприн є антагоністом недеполяризуючих міорелаксантів, таких як кураре, d-тубокурарин та панкуроній. Експериментальні дані підтверджують, що азатіоприн проявляє зворотний ефект на нервово-м'язову блокаду, спричинену недеполяризуючими агентами, такими як d-тубокурарин, і демонструють, що азатіоприн посилює нервово-м'язову блокаду, спричинену деполяризуючими агентами, такими як сукцинілхолін (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив азатіоприну на інші лікарські засоби.

Антикоагулянти.

Повідомлялося про пригнічення антикоагулянтного ефекту варфарину та аценокумаролу у разі

їх прийому разом з азатіоприном; тому можуть бути потрібні вищі дози антикоагулянтів. Отже, під час одночасного прийому антикоагулянтів з азатіоприном рекомендується ретельно проводити коагуляційні проби.

Особливості застосування.

Імунізація із використанням живої вакцини може потенційно призвести до інфекційного захворювання у пацієнта з пригніченим імунітетом. Тому не рекомендується проводити імунізацію живими вакцинами щонайменше 3 місяці після закінчення лікування азатіоприном (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»).

Моніторинг.

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 підтримувальне дозування до мінімального, достатнього для отримання клінічної відповіді.

Рекомендується протягом перших 8 тижнів лікування Імураном щотижня або частіше (при застосуванні високих доз або при наявності тяжкої ниркової та/або 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 оборотна, 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 після початку лікування Імураном. Ці явища можуть загострюватися при одночасному призначенні препаратів, що пригнічують ТПМТ, наприклад олсалазину, месалазину або сульфасалазину. Також повідомлялося про можливий взаємозв’язок між зменшенням активності ТПМТ та виникненням вторинної лейкемії та мієлодисплазії у деяких хворих, які лікуються 6-меркаптопурином (активним метаболітом азатіоприну) у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами (див. розділ «Побічні реакції»). 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 його прийомі 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»).

Пацієнти з варіантом NUDT15.

Пацієнти зі спадковою мутацією гена NUDT15 мають підвищений ризик розвитку тяжких токсичних ефектів азатіоприну, таких як рання лейкопенія та алопеція, при застосуванні звичайних доз тіопуринів. Зазвичай такі пацієнти потребують зниження дози, особливо пацієнти з гомозиготним варіантом NUDT15 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота NUDT15 c.415C>T має етнічну варіабельність і дорівнює приблизно 10 % у мешканців Східної Азії, 4 % — Латинської Америки, 0,2 % — Європи та 0 % — Африки. У будь-якому випадку необхідно проводити ретельний моніторинг показників крові.

Гіперчутливість.

Пацієнтам із підозрою на реакцію підвищеної чутливості до 6-меркаптопурину в анамнезі не слід застосовувати його проліки азатіоприн і навпаки, якщо тільки у пацієнта не підтверджена гіперчутливість до певного препарату, що спричинив таку реакцію, і виключена підвищена чутливість до інших препаратів шляхом проведення алергологічних тестів.

Лактоза.

Імуран містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат.

Ниркова та/або печінкова недостатність.

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

Синдром Леша − Найхана.

Обмежена кількість даних свідчить, що Імуран не є корисним для пацієнтів з дефіцитом гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (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 (див. розділ «Застосування у період

вагітності або годування груддю»). При лікуванні ряду захворювань азатіоприном та УФ-хвилями спостерігався синергічний кластогенний ефект.

Канцерогенність (див. «Побічні реакції»).

Підвищений ризик виникнення лімфопроліферативних розладів та інших злоякісних пухлин, переважно раку шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види) та раку шийки матки *in situ*, збільшується у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами, включаючи азатіоприн. Цей ризик більше пов'язаний з інтенсивністю та тривалістю імуносупресивної терапії, ніж з конкретним препаратом, що призначається. Є повідомлення про те, що відміна імуносупресивного лікування призводила до часткового регресу лімфопроліферативного розладу.

Таким чином, схему лікування, що поєднує декілька імуносупресантів (включаючи тіопурини), слід застосовувати з обережністю, оскільки це може призвести до лімфопроліферативних захворювань, іноді з летальним наслідком. Комбінація декількох імуносупресантів, які застосовують одночасно, збільшує ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, пов'язаних із вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ).

Пацієнти, які отримують декілька імуносупресивних препаратів, мають великий ризик надто великого пригнічення імунної системи, тому терапію Імураном потрібно проводити в мінімальних 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 алкілуючими сполуками (циклофосфамідом, хлорамбуцилом, мелфаланом і т. д.), можуть мати надмірно високий ризик неоплазії у разі лікування азатіоприном.

Надходили повідомлення про печінково-селезінкову Т-клітинну лімфому, коли азатіоприн застосовували окремо або в комбінації з інгібіторами фактора некрозу пухлини чи іншими імуносупресантами. Хоча більшість зареєстрованих випадків спостерігалася у пацієнтів із запальним захворюванням кишечнику, були також зареєстровані випадки за межами цієї популяції хворих (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром активації макрофагів.

Синдром активації макрофагів (САМ) є відомим розладом, що загрожує життю і може розвинутися у пацієнтів з аутоімунними станами, зокрема із запальним захворюванням кишечнику, тому існує потенційна ймовірність підвищеної схильності до розвитку такого стану при застосуванні азатіоприну. Якщо САМ діагностується або підозрюється, то якомога раніше слід оцінити стан пацієнта та розпочати лікування, а застосування азатіоприну слід припинити. Лікарі повинні слідкувати за симптомами інфекцій, таких як ВЕБ та цитомегаловірусна інфекція, оскільки вони є відомими чинниками розвитку САМ.

Інфекції, спричинені вірусом *varicella zoster* (див. розділ «Побічні реакції»).

Інфекції, спричинені вірусом *varicella zoster* (вітряна віспа або *herpes zoster*), можуть ставати тяжчими під час лікування імуносупресантами. Слід бути обережними та перед призначенням імуносупресантів необхідно перевірити, чи мав пацієнт захворювання, спричинені вірусом *varicella zoster*. Для цього буде корисним серологічне тестування перед початком лікування. У разі відсутності в анамнезі впливу цього вірусу слід уникати контакту з хворими на вітряну

віспу або *herpes zoster*. У разі присутності впливу вірусу необхідно вжити застережних заходів для того, щоб уникнути розвитку вітряної віспи або оперізувального герпесу у пацієнта, та вирішити питання про пасивну імунізацію *varicella zoster* імуноглобуліном. При інфікуванні вірусом *varicella zoster* слід вжити необхідних заходів, що включають антивірусну та підтримувальну терапію.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

У хворих, які лікувались азатіоприном 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»).

Гепатит В (див. розділ «Побічні реакції»).

Носії гепатиту В (визначені як пацієнти, позитивні на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) більше шести місяців) або пацієнти з документально підтвердженою інфекцією ВГВ в анамнезі, які отримують імуносупресанти, мають ризик реактивації реплікації ВГВ із безсимптомним підвищенням рівнів ДНК ВГВ та АЛТ у сироватці крові. Слід розглянути місцеві рекомендації, включаючи профілактичне лікування пероральними препаратами проти ВГВ.

Препарати, що блокують нервово-м’язову передачу.

Необхідна особлива обережність, коли азатіоприн застосовують одночасно з препаратами, що блокують нервово-м’язову передачу, такими як атракуріум, рокуроніум, цизатракуріум або суксаметоніум (також відомий як сукцинілхолін) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід попередити, що перед операцією вони мають повідомити анестезіологу про лікування азатіоприном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Специфічний вплив лікування азатіоприном на фертильність людини невідомий.

Вагітність.

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

Імуран не слід призначати вагітним або жінкам, які можуть завагітніти у найближчому майбутньому, без ретельної оцінки переваги очікуваної користі над можливим ризиком застосування препарату.

Свідоцтва про тератогенність Імурану для 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.

Мутагенність

Хромосомні аномалії, що зникали з часом, спостерігались у лімфоцитах нащадків пацієнтів, які отримували препарат Імуран. За винятком дуже рідкісних випадків, ніяких наявних ознак фізичних порушень у нащадків пацієнтів, які отримували препарат Імуран, виявлено не було. При лікуванні ряду захворювань азатіоприном та довгохвильовим ультрафіолетовим світлом спостерігався синергічний кластогенний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

У деякої кількості немовлят, матері яких лікувались азатіоприном у період вагітності, спостерігалися лейкопенія та/або 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 вагітній або пацієнтка завагітніла під час лікування, її слід попередити про потенційні ризики для плода.

Годування груддю.

У жінок, які годують груддю під час лікування азатіоприном, у молозиві та грудному молоці виявляється 6-меркаптопурин. Згідно з наявними даними, рівень екскреції в грудне молоко є низьким. Зважаючи на обмежені наявні дані, ризик для новонароджених/немовлят вважається малоймовірним, але не може бути виключений.

Жінкам, які приймають азатіоприн, рекомендується утримуватися від годування груддю, якщо тільки користь не перевищує потенційні ризики.

Якщо прийнято рішення годувати груддю, то, оскільки 6-меркаптопурин є сильним імуносупресантом, слід ретельно контролювати стан немовляти, яке отримує грудне молоко, щодо виникнення ознак імуносупресії, лейкопенії, тромбоцитопенії, гепатотоксичності, панкреатиту або інших симптомів впливу 6-меркаптопурину.

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 передбаченим з огляду на фармакологічні особливості препарату.

Спосіб застосування та дози.

Загальне зауваження.

Якщо відсутня можливість перорального застосування, то парентерально азатіоприн можна вводити лише шляхом внутрішньовенних ін’єкцій, однак введення таким шляхом необхідно припинити відразу після відновлення можливості перорального застосування. Фахівцям слід звернутися до спеціалізованої медичної літератури для отримання інструкцій щодо клінічного застосування в окремих випадках.

Застосування дорослим.

Дози при трансплантації.

Залежно від режиму імуносупресії в перший день можна застосовувати дозу до 5 мг/кг маси тіла на добу за 2–3 прийоми перорально або внутрішньовенно. Підтримувальна 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 азатіоприном 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 за 2–3 прийоми. Для досягнення ефективності лікування може бути потрібно більше року. Контроль за прогресуванням хвороби може бути встановлений після двох років лікування.

Дози при інших захворюваннях.

Початкова доза становить 1–3 мг/кг маси тіла на добу, і її слід коригувати у цих межах залежно від клінічної відповіді (яка може не проявлятися протягом тижнів або місяців лікування) та гематологічної толерантності.

При появі терапевтичного ефекту підтримувальна доза зменшується до рівня, при якому цей терапевтичний ефект підтримується. При відсутності терапевтичного ефекту через 3 місяці лікування слід переглянути доцільність призначення Імурану. Однак для пацієнтів із запальним захворюванням кишечнику можна розглядати тривалість лікування протягом щонайменше 12 місяців, а відповідь на лікування може не бути клінічно видимою від трьох до чотирьох місяців після початку лікування.

Підтримувальна 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.

Дози при трансплантації.

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

Дози при інших захворюваннях.

Спосіб застосування і дози такі, як для дорослих.

Діти з надмірною масою тіла.

Дітям з надмірною масою тіла можуть бути потрібні вищі допустимі дози, тому слід ретельно спостерігати за їхньою 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 разі виникнення недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози: Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю»).

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю.

Оскільки фармакокінетика азатіоприну офіційно не вивчалася при порушенні функції нирок, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки порушення функції нирок може призвести до уповільнення елімінації азатіоприну та його метаболітів, слід розглянути доцільність зниження початкової дози для пацієнтів із порушенням функції нирок. Стан пацієнтів слід контролювати щодо виникнення дозозалежних побічних реакцій (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю.

Оскільки фармакокінетика азатіоприну офіційно не вивчалася при порушенні функції печінки, немає можливості надати конкретні рекомендації щодо дозування. Оскільки порушення функції печінки може призвести до зменшення елімінації азатіоприну та його метаболітів, слід розглянути доцільність зниження початкової дози для пацієнтів із порушенням функції печінки. Стан пацієнтів слід контролювати щодо виникнення дозозалежних побічних реакцій (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

При одночасному прийомі інгібіторів ксантиноксидази, наприклад алопуринолу та азатіоприну, необхідно застосовувати 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 в нормальних дозуваннях і в цілому потребують значного зниження дози. Оптимальної початкової дози для пацієнтів із гомозиготним дефіцитом не було визначено (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

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. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з варіантом NUDT15.

Пацієнти зі спадковою мутацією гена NUDT15 мають підвищений ризик розвитку тяжких токсичних ефектів азатіоприну (див. розділ «Особливості застосування»). Зазвичай такі пацієнти потребують зниження дози, особливо пацієнти з гомозиготним варіантом NUDT15 (див. розділ «Особливості застосування»). Перед початком лікування азатіоприном можна розглянути доцільність проведення генотипового тестування на варіанти NUDT15. У будь-якому випадку необхідно проводити ретельний моніторинг показників крові.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Азатіоприн можна приймати разом з їжею або натще, але пацієнтам слід стандартизувати спосіб застосування. На початку застосування азатіоприну деякі пацієнти відчувають нудоту. При пероральному застосуванні нудоту можна полегшити шляхом прийому таблеток після їди. Однак прийом азатіоприну у таблетках після їди може зменшити пероральну абсорбцію, тому слід розглянути необхідність моніторингу ефективності лікування після такого прийому (див. розділ «Побічні реакції»).

Препарат не слід приймати з молоком або молочними продуктами (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Азатіоприн слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 2 години після вживання молока або молочних продуктів (див. 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

Інфекції невстановленої етіології, поява виразок у горлі, синців та кровотеч є основними симптомами передозування Імурану, що є результатом пригнічення кісткового мозку, максимум якого настає через 9–14 днів. Ці симптоми більш характерні для хронічного передозування, ніж для гострого. Є повідомлення про хворого, який прийняв разову дозу 7,5 г азатіоприну, що негайно спричинило нудоту, блювання та діарею з подальшим розвитком помірної лейкопенії та порушення функції печінки. Одужання не супроводжувалося ускладненнями.

Лікування

Оскільки специфічного антидоту немає, необхідно ретельно контролювати картину крові та проводити загальні підтримувальні заходи разом із переливанням крові за потреби. Активні

заходи (наприклад застосування активованого вугілля) можуть бути неефективні при передозуванні азатіоприном, якщо вони не будуть вжиті протягом 60 хвилин після його прийому.

Проводиться підтримувальна терапія згідно з клінічним станом та відповідно до національних рекомендацій з лікування отруєнь.

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

Побічні реакції.

Найважливіші побічні реакції включають пригнічення кісткового мозку, що найчастіше проявляється у вигляді лейкопенії, тромбоцитопенії або анемії; вірусні, грибкові та бактеріальні інфекції; небезпечне для життя ураження печінки, гіперчутливість, синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

За частотою виникнення побічні реакції класифікуються таким чином: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідко (>1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (<1/10 000), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії

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

Нечасто: вірусні, грибкові та бактеріальні інфекції в інших популяціях пацієнтів.

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»).

У пацієнтів, які отримують Імуран як монотерапію або у комбінації з іншими імуносупресорами, особливо кортикостероїдами, підвищується чутливість до вірусної, грибкової та бактеріальної інфекції, включаючи тяжкі або атипові інфекції, що спричиняються вірусами *varicella zoster, herpes zoster*, гепатиту В та іншими інфекційними агентами (див. розділ «Особливості застосування»).

Новоутворення доброякісні, злоякісні та нез'ясованої етіології (включаючи кісти та поліпи)

Рідко: новоутворення, включаючи лімфопроліферативні розлади, рак шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види), рак шийки матки *in situ*, гострий мієлолейкоз та мієлодисплазія (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо: печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома (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 *in situ* збільшується у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами, особливо у хворих після трансплантації, які отримують інтенсивне лікування. Тому терапія Імураном повинна підтримуватись мінімальними ефективними дозами. 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 асоційовані з хромосомними аберраціями).

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 загалом 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, у кого 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, спостерігалися періодично після застосування азатіоприну у вигляді таблеток та ін’єкцій. Клінічні симптоми включали загальне нездужання, запаморочення, нудоту, блювання, діарею, гарячку, озноб, екзантему, висипання, вузлувату еритему, васкуліт, міалгію, артралгію, артеріальну гіпотензію, порушення функції нирок, порушення функції печінки та холестаз (див. «Гепатобіліарна система» нижче).

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

У більшості випадків негайна відміна препарату та призначення у разі необхідності підтримувальної терапії забезпечує одужання.

У разі інших значних патологічних змін в організмі були поодинокі повідомлення про летальні наслідки.

Після перенесеної реакції гіперчутливості необхідність продовження терапії Імураном потрібно ретельно виважити на індивідуальній основі.

Легені та органи грудної клітки

Дуже рідко: оборотний пневмоніт.

Травний тракт

Часто: нудота.

Нечасто: панкреатит.

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

У деяких пацієнтів після першого прийому Імурану може з’явитися нудота, якої можна уникнути, приймаючи таблетки після їди. Однак прийом азатіоприну у таблетках після їди може зменшити пероральну абсорбцію, тому слід розглянути необхідність моніторингу ефективності лікування після такого прийому (див. розділи «Фармакокінетика», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Серйозні ускладнення, такі як коліт, дивертикуліт та перфорація кишечнику, описані у хворих після трансплантації органів, які знаходились на імуносупресивній терапії. Однак етіологія встановлена не була і однією з причин може бути застосування високих доз кортикостероїдів. Тяжка діарея, що відновлювалася при повторному призначенні Імурану, спостерігалася при лікуванні Імураном пацієнтів із запаленням кишечнику. Ймовірність того, що загострення симптомів може бути пов’язане із лікарським засобом, має бути враховано при лікуванні таких пацієнтів.

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

Гепатобіліарна система

Нечасто: холестаз та порушення функції печінки.

Рідко: небезпечне для життя ураження печінки.

На тлі лікування Імураном інколи повідомлялося про випадки холестазу та порушення функції печінки, зазвичай оборотні після відміни препарату. Це може бути пов’язано із симптомами реакції гіперчутливості (див. «Імунна система» вище).

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

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

Шкіра та підшкірні тканини

Рідко: алопеція.

Невідомо: синдром Світа (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз), світлочутливість.

Втрата волосся 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.

Дослідження

Нечасто: відхилення від норми функціональних тестів печінки.

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

Діти

Очікується, що частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей будуть такими самими, як і у дорослих.

Звітність про підозрювані побічні реакції

Звітність про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою. Це дає змогу проводити постійний моніторинг співвідношення користі/ризику застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

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 і Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Нюрнбергер Штр. 12, 90537 Фойхт, Німеччина.

або

Виробник. Аспен Бад-Ольдесло ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріштрассе 32 - 36, 23843 Бад-Ольдесло, Німеччина.