

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ІМУРАН
IMURAN

Склад:

діючі речовини: азатіоприн;

1 таблетка містить азатіоприну 50 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Код АТС L04A X01.

Клінічні характеристики.***Показання.***

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

Лікування запальних захворювань кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт) у хворих, які потребують лікування кортикостероїдами, у пацієнтів, що погано переносять кортикостероїдну терапію, а також в осіб, нечутливих до іншої стандартної терапії першого вибору.

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

- тяжкий ревматоїдний артрит;
- системний червоний вовчак;
- дерматоміозит та поліміозит;
- аутоімунний хронічний активний гепатит;
- вульгарна пухирчатка;
- вузликівий 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.

Спосіб застосування та дози.**Застосування у дорослих та дітей.*****Дози при трансплантації.***

Залежно від режиму імуносупресії в перший день може застосовуватись доза до 5 мг/кг маси тіла на добу у 2-3 прийоми. Підтримуюча доза становить 1-4 мг/кг маси тіла на добу і повинна встановлюватись залежно від клінічного стану та гематологічної толерантності.

Дані досліджень свідчать, що терапія Імураном повинна проводитись невизначено довго, навіть якщо необхідні низькі дози, через ризик відторгнення трансплантата.

Дози для лікування розсіяного склерозу

Рекомендованою дозою для лікування рецидивного переміжного розсіяного склерозу є 2-3 мг/кг маси тіла на добу у 2-3 прийоми. Для досягнення ефективності лікування може знадобитись більше року. Контроль за прогресуванням хвороби може бути встановлений після двох років лікування.

Дози при інших захворюваннях.

Загалом початкова доза становить 1-3 мг/кг маси тіла на добу і повинна уточнюватись у цих межах залежно від клінічної відповіді (яка проявляється через тижні або місяці лікування) та гематологічної толерантності.

При появі терапевтичного ефекту підтримуюча доза зменшується до рівня, при якому цей терапевтичний ефект підтримується. При відсутності терапевтичного ефекту через 3 місяці лікування слід переглянути доцільність призначення Імурану. Однак при лікуванні запальних захворювань кишечника тривалість лікування становить не менше 12 місяців і терапевтичний ефект може виявитись тільки після 3-4 місяців лікування.

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

Застосування у хворих літнього віку: див. „Застосування у пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю”.

Досвід застосування Імурану у хворих 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 підтримувати дози на нижній межі норми.

Особливу увагу слід приділити контролю за гематологічною відповіддю та зменшувати підтримуючу дозу до мінімально необхідної.

Застосування у пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю.

У пацієнтів з нирковою та/або печінковою недостатністю слід застосовувати мінімальні дози терапевтичного діапазону (див. „Особливості застосування”).

Побічні реакції.

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

Інфекційні та інвазивні ускладнення

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 пацієнтів.

У пацієнтів, які лікуються Імураном самостійно або у комбінації з іншими імуносупресорами, особливо кортикостероїдами, підвищується чутливість до вірусної, грибкової та бактеріальної інфекції, включаючи тяжкі або атипичні інфекції, що викликаються вірусами *Varicella*, *herpes zoster* та іншими інфекційними агентами.

Новоутворення доброякісні та злоякісні (включаючи кістки та поліпи)

Рідко: новоутворення, включаючи неходжкінські лімфоми, рак шкіри (меланома та не-меланома), саркоми (Капоші та не-Капоші), рак шийки матки, гострий мієлолейкоз та мієлодисплазія.

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

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, тих хворих, у яких спостерігається дефіцит тіопуринметилтрансферази (ТПМТ), ниркова або печінкова недостатність. Також це стосується пацієнтів, яким не була знижена доза Імурану при одночасному призначенні алопуринолу. При терапії Імураном відзначалось оборотне дозозалежне збільшення об'єму еритроцитів та вмісту в них гемоглобіну. Також спостерігалися мегалобластичні зміни кісткового мозку, але тяжка мегалобластична анемія та еритроїдна гіпоплазія зустрічаються рідко.

Імунна система

Нечасто: реакції гіперчутливості.

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

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

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

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

У разі інших значних патологічних змін в організмі були поодинокі повідомлення про смертельні випадки.

Після перенесеної реакції гіперчутливості необхідність продовження терапії Імураном повинна бути ретельно виважена на індивідуальній основі.

Легені та грудна клітка

Дуже рідко: оборотний пневмоніт.

Травний тракт

Часто: нудота.

Нечасто: панкреатит.

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

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

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

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

Гепатобіліарна система

Нечасто: холестаза та порушення функції печінки.

Рідко: життєво небезпечне ураження печінки.

На фоні лікування Імураном інколи повідомлялось про випадки холестазу та порушення функції печінки, що звичайно повертались до норми після відміни препарату. Це може бути пов'язано з симптомами реакції гіперчутливості.

Дуже рідко на фоні хронічного застосування азатіоприну, особливо у пацієнтів після трансплантації

органів, може виникнути життєво небезпечне ураження печінки. Гістологічні дані включають розширення синусоїд, пурпуру печінки, венооклюзивний стан та нодулярну регенеративну гіперплазію. У деяких випадках відміна азатіоприну призводила до тимчасового або стабільного покращання гістологічних явищ та симптомів з боку печінки.

Шкіра та підшкірні тканини

Рідко: алопеція.

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

Передозування.

Симптоми

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

Лікування

Специфічного антидоту немає. Призначають промивання шлунка. Подальший моніторинг, включаючи контроль гематологічних показників, необхідний для швидкого лікування будь-якого побічного ефекту, що може виникнути. Терапевтична цінність діалізу невідома, хоча азатіоприн частково діалізується.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

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

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

Свідчення про тератогенність Імурану у чоловіків є неоднозначними. Як і при застосуванні інших цитотоксичних препаратів слід користуватися адекватними засобами контрацепції обом партнерам, якщо хоча б один з них лікується Імураном.

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

Азатіоприн та його метаболіти проникають через плаценту і у низькій концентрації виявляються у крові плода та амніотичній рідині. У деякої кількості немовлят, матері яких лікувались азатіоприном під час вагітності, спостерігались лейкопенія та тромбоцитопенія. Тому надзвичайна увага повинна приділятися контролю за станом крові у жінок під час вагітності.

У жінок, що годують груддю під час лікування азатіоприном, у грудному молоці виявляється 6-меркаптопурин.

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

Особливості застосування.

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.

Рекомендується протягом перших 8 тижнів лікування Імураном щотижня або частіше (при застосуванні високих доз або при наявності тяжкої ниркової та печінкової недостатності) проводити повні аналізи крові, включаючи підрахунок тромбоцитів. В подальшому частоту аналізів крові можна

зменшити, але не менше, ніж до 1 разу на місяць, у крайньому випадку – не менше, ніж 1 аналіз у 3 місяці.

Пацієнти, що отримують Імуран, повинні негайно повідомляти свого лікаря про появу у них інфекцій, раптових синців або кровотеч та інших проявів пригнічення кісткового мозку.

Дуже рідко у деяких пацієнтів з дефіцитом ферменту тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) може бути незвично збільшена чутливість до міелосупресивного ефекту азатіоприну, що може призводити до швидкого пригнічення кісткового мозку на фоні лікування Імураном. Ці явища можуть загострюватися при одночасному призначенні препаратів, що пригнічують ТПМТ, наприклад, олсалазину, месалазину та сульфасалазину. Також повідомлялось про можливий взаємозв'язок між зменшенням ТПМТ активності та виникненням вторинної лейкемії та мієлодисплазії у деяких хворих, які лікуються 6-меркаптопурином (активним метаболітом азатіорину) у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами. Хоча в деяких лабораторіях проводять тести на визначення дефіциту ТПМТ, такі тести не виявляють всіх пацієнтів з ризиком виникнення тяжкої токсичності. Тому слід проводити ретельний контроль аналізів крові пацієнта.

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактози або синдромом глюкозо-галактозної малабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Ниркова та/або печінкова недостатність

Очікувалось, що токсичність Імурану буде збільшуватись при наявності ниркової недостатності, але в результаті досліджень це не підтвердилось. Однак рекомендується дозу встановлювати на нижній межі рекомендованого діапазону та ретельно контролювати гематологічну відповідь. При появі гематологічної токсичності доза повинна бути зменшена.

З обережністю слід призначати Імуран хворим з печінковою недостатністю, необхідно регулярно контролювати аналізи крові та печінкові функціональні тести. Метаболізм Імурану у цих хворих може порушуватись, тому доза встановлюється на нижній межі рекомендованого діапазону. При появі гематологічної або печінкової токсичності доза повинна бути зменшена.

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

Мутагенність

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

Фертильність

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

Канцерогенність

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

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

Інфекції, викликані вірусом Varicella Zoster

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.Алопуринол/оксипуринол/тіопуринол

При одночасному застосуванні алопуринолу, оксипуринолу та тіопуринолу з меркаптопурином або азатіоприном дози останніх слід зменшувати на $\frac{1}{4}$ від звичайних. 6-

Нейро-м'язові блокатори

Імуран потенціює дію депольаризуючих нейром'язових блокаторів, таких як сукцинілхолін, та може зменшувати дію недеполяризуючих блокаторів, таких як тубокурарин.

Варфарин

При одночасному застосуванні з азатіоприном антикоагулянтний ефект варфарину зменшується.

Цитостатики/мієлосупресори

По можливості слід уникати одночасного застосування з цитостатиками та препаратами з мієлосупресивним ефектом, такими як пеніциламін. Є повідомлення про виникнення серйозних гематологічних змін при одночасному застосуванні Імурану та ко-тримоксазолу. Є також повідомлення про можливий розвиток гематологічних відхилень при одночасному застосуванні Імурану та каптоприлу. Імовірно також, що циметидин та індометацин можуть мати мієлосупресивний ефект, що буде посилюватись одночасним застосуванням Імурану.

Аміносаліцилати

Існують свідчення, що *in vitro* похідні аміносаліцилатів (олсалазин, меслазин або сульфосалазин) пригнічують фермент ТПМГ, тому їх треба з обережністю призначати разом з Імураном.

Інші взаємодії

Фуросемід може впливати на метаболізм азатіоприну *in vitro*, але це не має клінічного значення.

Вакцини

Імуносупресивна активність Імурану може мати атиповий та потенційно негативний вплив на дію живих вакцин, тому застосування живих вакцин хворим, що знаходяться на лікуванні Імураном, протипоказане (за теоретичними даними).

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

За даними клінічного вивчення було встановлено, що стандартні терапевтичні дози Імурану не порушують реакцію на введення полівалентної пневмококової вакцини.

Фармакологічні властивості.Фармакодинаміка.

Азатіоприн є імідазольним похідним 6-меркаптопурину (6-МП). *In vivo* він швидко розпадається на 6-МП та метилнітроімідазол. 6-МП швидко проходить крізь мембрану клітини і внутрішньоклітинно перетворюється на ряд пуринових аналогів, що включають головні активні нуклеотиди. Швидкість перетворення різна у різних пацієнтів. Нуклеотиди не проникають через клітинну мембрану, тому не

циркулюють у рідинах організму. Виводиться 6-МП головним чином у вигляді неактивного окисленого метаболіту. Окислення відбувається за допомогою ксантиноксидази, ферменту, що пригнічується алопуринолом. Дія метилнітроїмідазолу до кінця не з'ясована, однак у деяких системах він впливає на активність азатіоприну, якщо порівнювати його з 6-МП. Концентрація в плазмі крові азатіоприну та 6-МП не має прогностичної цінності щодо ефективності та токсичності цих компонентів.

Хоча точний механізм дії до кінця не з'ясований, припускається, що він включає:

- вивільнення 6-МП, який діє як пуриновий антиметаболіт;
- можливу блокаду -SH груп шляхом алкілування;
- пригнічення біосинтезу нуклеїнових кислот, внаслідок цього – затримку проліферації клітин, що беруть участь в імунній відповіді;
- руйнування дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) шляхом інкорпорації пуринових аналогів.

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

Фармакокінетика.

Імуран добре абсорбується з верхніх ділянок травного тракту. Досліди на тваринах з радіоактивним азатіоприном показали відсутність незвично високих концентрацій у будь-яких тканинах організму, невелика його кількість виявлена у головному мозку.

Рівень азатіоприну та 6-МП у плазмі крові не має чіткого співвідношення з терапевтичною ефективністю та токсичністю Імурану. Після перорального застосування міченого радіоактивного азатіоприну максимум радіоактивності у плазмі крові досягається через 1-2 години та зменшується з періодом напіввиведення у 4-6 годин. Азатіоприн швидко та екстенсивно метаболізується і виводиться головним чином у вигляді 6-тіосечової кислоти з сечею.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: округлі двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням GX CH1 з одного боку та насічкою - з іншого.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі нижче 25 °С.

Упаковка. Таблетки по 50 мг у блістерах № 100 в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Екселла ГмбХ», Німеччина для «ГлаксоВеллком ГмбХ і Ко.», Німеччина.
«Excella GmbH», Germany for «GlaxoWellcome GmbH and Co.», Germany.

Місцезнаходження.

«Екселла ГмбХ», Нюрнбергер Штрассе 12, 90573 Фойхт, Німеччина, для
«ГлаксоВеллком ГмбХ і Ко.», Бад Олдесло, Німеччина.

«Excella GmbH», Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany for «GlaxoWellcome GmbH and Co.», Bad Oldesloe, Germany.