Инструкция по применению
Азатиоприн-Озон Капсулы 50 мг 50 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: Озон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Азатиоприн
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 50 мг



Действующее вещество

Азатиоприн

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание: азатиоприн хорошо всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Средняя относительная биодоступность 6-меркаптопурина (6-МП) была примерно на 27% ниже после приёма с пищей и молоком по сравнению с приёмом натощак. Время достижения максимальной концентрации - 1–2 ч. Распределение: связь с белками плазмы - низкая. Проникает через плаценту, накапливается в грудном молоке. Среднетерапевтические дозы создают в крови очень низкие концентрации (менее 1 мкг/мл), не коррелирующие с выраженностью и продолжительностью эффекта. Метаболизм: после «первого прохождения» через печень метаболизируется в 6-МП (активный метаболит), быстро захватывается из крови тканями. Окисление и метилирование - в печени, эритроцитах с образованием фармакологически неактивного метаболита (6-тиомочевая кислота) под воздействием ксантиноксидазы. Период полувыведения (T1 /2) - 4–6 ч. Выведение: азатиоприн преимущественно выводится в виде 6-тиоурациловой кислоты почками. В моче также определяется в незначительном количестве 1-метил-4-нитро-5-тиоимидазол. Только небольшое количество принятой

дозы азатиоприна выводится почками в неизменённом виде. Удаляется при проведении гемодиализа, быстро исчезает из кровеносного русла. Особые группы пациентов Дети Дети с избыточной массой тела В клиническом исследовании 18 детей (в возрасте от 3 до 14 лет) получали поддерживающее лечение 6-МП, и дозировка рассчитывалась исходя из площади поверхности тела. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC0–?) 6-МП в группе выше 75-го процентиля по массе тела была в 2,4 раза ниже, чем в группе ниже 75-го процентиля по этому показателю. Поэтому детям с избыточной массой тела могут потребоваться более высокие дозы азатиоприна, при этом рекомендуется тщательный мониторинг ответа на лечение. Пациенты с нарушением функции почек Исследования с азатиоприном не показали различий в фармакокинетике 6-МП у пациентов с уремией по сравнению с пациентами с трансплантацией почки. Поскольку мало что известно об активных метаболитах азатиоприна при нарушении функции почек, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы у пациентов с нарушением функции почек. Азатиоприн и/или его метаболиты выводятся при гемодиализе, причём примерно 45 % радиоактивных метаболитов выводится при диализе в течение 8 часов. Пациенты с нарушением функции печени Исследование фармакокинетики азатиоприна было проведено в трёх группах пациентов с трансплантацией почки: без заболеваний печени, с печёночной недостаточностью (но без цирроза) и с печёночной недостаточностью и циррозом печени. Результаты исследования показали, что воздействие 6-МП было в 1,6 раза выше у пациентов с печёночной недостаточностью (но без цирроза печени) и в 6 раз выше у пациентов с печёночной недостаточностью и циррозом печени по сравнению с пациентами без заболеваний печени. Поэтому следует рассмотреть вопрос о снижении дозы азатиоприна у пациентов с нарушением функции печени.

Показания

Препарат Азатиоприн применяется в качестве монотерапии, или чаще в комбинации с глюкокортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами. Терапевтический эффект может проявляться только через несколько недель или месяцев и может включать стероидосберегающий эффект, тем самым снижая токсичность, связанную с высокой дозой и длительным применением глюкокортикостероидов. Препарат Азатиоприн применяется в комбинации с глюкокортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами для профилактики реакции отторжения при трансплантации почек, сердца, печени. Препарат Азатиоприн применяется при средней степени тяжести и тяжёлых воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) при необходимости глюкокортикостероидной терапии, при непереносимости глюкокортикостероидной терапии, или при рефрактерности к другой стандартной терапии первой линии. Препарат Азатиоприн применяют в качестве монотерапии или чаще в комбинации с глюкокортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами (в том числе с целью снижения дозы или прекращения приёма глюкокортикостероидов) при следующих заболеваниях: тяжёлый ревматоидный артрит; системная красная волчанка; дерматомиозит; аутоиммунный хронический активный гепатит; пузырчатка обыкновенная; узелковый периартериит; аутоиммунная гемолитическая анемия; хроническая рефрактерная идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; гангренозная пиодермия; псориаз; миастения; синдром Рейтера; лучевой дерматит; псевдогипертрофическая миопатия.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Азатиоприн можно принимать с пищей или натощак, но пациентам следует выбрать один из методов применения. Некоторые пациенты испытывают тошноту при первом приёме азатиоприна, вероятность которой может быть снижена при приёме после еды. Однако приём после еды может снизить абсорбцию, поэтому в таком случае следует рассмотреть вопрос о контроле терапевтической эффективности. Препарат не следует принимать с молоком или молочными продуктами. Препарат Азатиоприн следует принимать по крайней мере за 1 час до или через 2 часа после употребления молока или молочных продуктов. Взрослые Трансплантация До 5 мг/кг/сутки в первый день терапии. Поддерживающая доза от 1 до 4 мг/кг/сутки в зависимости от клинических показаний и гематологической переносимости. Даже в случае применения низких доз, поддерживающую терапию азатиоприном следует проводить неопределенно длительно, поскольку существует риск отторжения трансплантата. Другие заболевания Начальная доза 1–3 мг/кг /сутки и должна подбираться в этом диапазоне доз в зависимости от клинического

эффекта (который может быть получен после нескольких недель и месяцев от начала лечения) и гематологической переносимости. Если терапевтический эффект получен, то необходимо уменьшить поддерживающую дозу до минимального уровня, который сохраняет полученный эффект. Если в течение 3 месяцев клинический эффект не достигнут, то препарат следует отменить. Однако, при воспалительных заболеваниях кишечника лечение следует проводить по крайней мере в течение 12 месяцев, а терапевтический эффект может быть достигнут через 3–4 месяца. Поддерживающая доза может колебаться от менее чем 1 мг/кг/сутки до 3 мг/кг/сутки и определяется заболеванием, индивидуальным ответом пациента и гематологической переносимостью. Применение у пожилых пациентов Опыт применения азатиоприна у пожилых пациентов ограничен. Следует применять минимальные дозировки рекомендованного диапазона доз. Особое внимание должно быть уделено мониторированию гематологических показателей, уменьшению поддерживающей дозы до минимально допустимой для сохранения терапевтического эффекта. Дети старше 3-х лет Дети с избыточной массой тела Детям с избыточной массой тела могут потребоваться дозы в более высоком диапазоне доз, и поэтому рекомендуется тщательный мониторинг реакции на лечение. Почечная недостаточность Поскольку фармакокинетика азатиоприна при почечной недостаточности не изучалась в отдельных исследованиях, конкретные рекомендации по дозировке отсутствуют. Так как нарушение функции почек может привести к более медленному выведению азатиоприна и его метаболитов, следует рассмотреть вопрос о снижении начальных доз у пациентов с нарушением функции почек. Должны применяться минимальные дозы терапевтического диапазона. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития побочных эффектов. Печёночная недостаточность Поскольку фармакокинетика азатиоприна при печёночной недостаточности не изучалась в отдельных исследованиях, конкретные рекомендации по дозировке отсутствуют. Так как нарушение функции печени может привести к более медленному выведению азатиоприна и его метаболитов, следует рассмотреть вопрос о снижении начальных доз у пациентов с нарушением функции печени. Должны применяться минимальные дозы терапевтического диапазона. Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет развития побочных эффектов. Пациенты с дефицитом фермента тиопурин S-метилтрансферазы (ТПМТ) У пациентов с наследственной низкой или отсутствующей активностью фермента тиопурин S-метилтрансферазы отмечен повышенный риск тяжёлой токсичности азатиоприна при приёме обычных доз и, как правило, для них требуется существенное снижение дозы. Оптимальная начальная доза для пациентов-гомозигот по дефициту фермента не установлена. Большинство пациентов-гетерозигот могут переносить рекомендуемые дозы азатиоприна, но некоторым может потребоваться снижение дозы. Взаимодействие с другими лекарственными средствами При одновременном

применении ингибиторов ксантиноксидазы, таких как аллопуринол, необходимо снизить дозу азатиоприна до 25 % от обычной дозы. Пациенты с мутацией гена NUDT15 У пациентов с наследственной мутацией renaNUDT15 отмечен повышенный риск развития тяжелой токсичности при применении азатиоприна. Этим пациентам требуется снижение дозы, особенно тем, кто является гомозиготным по данной мутации. Рекомендуется проведение генотипического тестирования до начала терапии препаратом Азатиоприн. Необходим тщательный мониторинг показателей крови.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к азатиоприну и другим компонентам препарата, повышенная чувствительность к 6-меркаптопурину; угнетение гемопоэза (гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения); беременность, период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 3-х лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Азатиоприн и/или его метаболиты обнаруживались в крови плода и амниотической жидкости у женщин, получающих азатиоприн. Азатиоприн противопоказан беременным женщинам или планирующим беременность в ближайшее время без тщательной оценки соотношения степени риска и пользы. Доказательства тератогенности азатиоприна у человека неоднозначны. Как и в случае любой цитотоксической химиотерапии, при приёме азатиоприна следует соблюдать адекватные меры контрацепции, если один из партнёров получает азатиоприн. Есть сообщения о преждевременных родах и дефиците массы тела детей, рождённых от матерей, получающих азатиоприн, особенно в комбинации с глюкокортикостероидами. Известно о самопроизвольных абортах, вследствие применения азатиоприна любым из родителей. Лейкопения и/или тромбоцитопения определялись у новорождённых, чьи матери принимали азатиоприн на протяжении беременности. Повышенное внимание должно быть уделено наблюдению за гематологическими показателями во время беременности. Грудное вскармливание 6-МП обнаруживается в грудном молоке женщин, получающих азатиоприн, однако имеющиеся данные показали, что уровень экскреции в грудное молоко низкий. Исходя из ограниченных имеющихся данных, риск для новорождённых/младенцев считается маловероятным, но не может быть исключён. Препарат Азатиоприн противопоказан в период грудного вскармливания. Фертильность: Специфическое влияние азатиоприна на фертильность человека неизвестно.

Побочные действия

Наиболее значимые побочные реакции азатиоприна включают угнетение костного мозга, наиболее часто выражающееся в лейкопении, тромбоцитопении или анемии; вирусные, грибковые и бактериальные инфекции; опасное для жизни повреждение печени; гиперчувствительность, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Инфекционные и паразитарные заболевания Очень часто Вирусные, грибковые и бактериальные инфекции у пациентов с трансплантатами, получающих азатиоприн в сочетании с другими иммунодепрессантами Нечасто Вирусные, грибковые и бактериальные инфекции у других групп пациентов Очень редко Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), связанная с JC- вирусом (вирус Джона Каннингема), после применения азатиоприна в сочетании с другими иммунодепрессантами (см. раздел «Особые указания») Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования (включая кисты и полипы) Редко Новообразования, включая лимфопролиферативные заболевания, рак кожи (меланомы и не-меланомы), саркомы (Капоши и не-Капоши) и рак шейки матки in situ (см. раздел «Особые указания»), острый миелоидный лейкоз и миелодисплазия. Неизвестно Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (см. раздел «Особые указания») Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто Угнетение функции костного мозга, лейкопения Часто Тромбоцитопения Нечасто Анемия Редко Агранулоцитоз, панцитопения, апластическая анемия, мегалобластическая анемия, эритроидная гипоплазия Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто Реакции гиперчувствительности Очень редко Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Очень редко Обратимый пневмонит Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто Тошнота Нечасто Панкреатит Очень редко При трансплантации органов встречаются колит, дивертикулит, перфорация кишечника; при воспалительных заболеваниях кишечника — тяжёлая диарея Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Нечасто Холестаз Редко Опасное для жизни повреждение печени Лабораторные и инструментальные данные Нечасто Нарушения активности ферментов печени Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Редко Алопеция Неизвестно Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз), фотодерматоз Описание отдельных побочных реакций Инфекционные и паразитарные заболевания Пациенты, получающие азатиоприн отдельно или в комбинации с другими иммунодепрессантами, особенно глюкокортикостероидами, показали повышенную восприимчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, включая тяжёлую или атипичную инфекцию, и реактивацию вируса Varicella Zoster, гепатита В и других инфекционных

возбудителей. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Риск развития неходжкинских лимфом и других злокачественных новообразований, особенно рака кожи (меланома и не-меланома), сарком (Капоши и не-Капоши) и рака шейки матки in situ повышается у пациентов, получающих иммунодепрессанты, особенно у реципиентов трансплантата, получающих агрессивное лечение. Поэтому такая терапия должна поддерживаться на самом низком эффективном уровне. Повышенный риск развития неходжкинских лимфом у пациентов с ревматоидным артритом, получающих иммунодепрессанты, по сравнению с населением в целом, по-видимому, частично связан с самим заболеванием. Отмечены редкие сообщения об остром миелоидном лейкозе и миелодисплазиях (некоторые из которых связаны с хромосомными аномалиями). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Азатиоприн может вызывать обратимое дозозависимое угнетение функции костного мозга, чаще всего проявляющееся лейкопенией, иногда анемией и тромбоцитопенией и редко агранулоцитозом, панцитопенией и апластической анемией. Это особенно характерно для пациентов, предрасположенных к миелотоксичности, например, с дефицитом фермента ТПМТ, почечной и печёночной недостаточностью и у пациентов, у которых не удалось снизить дозу азатиоприна при одновременном его приёме с аллопуринолом. Обратимое дозозависимое увеличение среднего объёма клеток крови и содержания гемоглобина в эритроцитах встречалось при приёме азатиоприна. Наблюдались также мегалобластные изменения костного мозга, но тяжёлая мегалобластическая анемия и эритроидная гипоплазия встречаются редко. Нарушения со стороны иммунной системы При применении азатиоприна иногда развиваются некоторые клинические проявления идиосинкразии как часть синдрома гиперчувствительности. К ним относятся общая слабость, головокружение, тошнота, рвота, диарея, лихорадка, озноб, экзантема, сыпь, васкулит, миалгии, артралгии, нарушения функции почек и печени, снижение артериального давления и холестаз. Во многих случаях анализ показал взаимосвязь этих симптомов с приёмом азатиоприна. Немедленная отмена азатиоприна и, при необходимости, назначение поддерживающей гемодинамической терапии приводили в большинстве случаев к выздоровлению. Наличие выраженных проявлений основного заболевания в очень редких случаях приводило к летальным исходам. В случае развития реакций гиперчувствительности на азатиоприн необходимо индивидуально оценивать возможность дальнейшего продолжения терапии. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Некоторые пациенты испытывают тошноту при первом применении азатиоприна, которая уменьшается при приёме препарата после еды. Однако приём азатиоприна после еды может снизить всасывание, поэтому при приёме препарата таким способом следует рассмотреть вопрос о мониторинге терапевтической эффективности. Серьёзные осложнения, включающие колит, дивертикулит и

перфорацию кишечника, были описаны у реципиентов трансплантатов органов, получающих иммунодепрессивную терапию. Однако этиология этих осложнений ещё не установлена, и, возможно, их вызывают высокие дозы глюкокортикостероидов. Сообщалось о тяжёлой диарее, возникающей при повторном применении азатиоприна у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. При лечении таких пациентов следует учитывать возможность того, что обострение симптомов может быть связано с лекарственным препаратом. Сообщалось о панкреатите у небольшого процента пациентов, получающих терапию азатиоприном, особенно у пациентов с трансплантацией почки и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Сообщалось о холестазе и ухудшении функции печени, связанных с терапией азатиоприном, которые обычно были обратимы после отмены препарата. Это может быть проявлением реакции гиперчувствительности. Редкое, но опасное для жизни повреждение печени, обусловленное длительным введением азатиоприна, было описано в основном у пациентов с трансплантатами. Гистологические данные включают расширение синусоидов печени, пелиоз печени, веноокклюзионную болезнь и узловую регенеративную гиперплазию. В некоторых случаях отмена азатиоприна приводила к временному или постоянному улучшению гистологических изменений и симптомов. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей У некоторых пациентов, получавших азатиоприн и другие иммунодепрессанты, отмечено выпадение волос. Во многих случаях выпадение волос прекращается, несмотря на продолжение терапии. Дети Ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей будут такими же, как и у взрослых.

Передозировка

Симптомы: диспепсические явления, панцитопения, повышение активности «печёночных» трансаминаз, гипербилирубинемия. Изъязвление на слизистой оболочке глотки, кровоподтёки и кровотечения - это главные симптомы депрессии костного мозга, возникающей в результате передозировки азатиоприна, которые достигают максимума после 9–14 дней применения. Их появление более вероятно при хронической, чем при острой однократной передозировке. Сообщается о пациенте, который принял однократную сверхдозу 7,5 г азатиоприна. Немедленными токсическими проявлениями этой сверхдозы были тошнота, рвота и диарея, а затем небольшая лейкопения и лёгкие нарушения функции печени. Выздоровление было неполным. Лечение: промывание желудка. Специфического антидота не существует. Необходимо последующее наблюдение с гематологическим мониторированием, чтобы оказать быструю помощь при развитии побочных реакций. Эффективность диализа неизвестна, хотя азатиоприн частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими препаратами

Продукты питания, молоко и молочные продукты Введение азатиоприна с пищей может несколько снизить системное воздействие, но это может не иметь клинической значимости. Поэтому азатиоприн можно принимать с пищей или натощак, но пациентам следует выбрать один из методов применения. Препарат не следует принимать с молоком или молочными продуктами, так как они содержат ксантиноксидазу, фермент, который метаболизирует 6-МП и поэтому может привести к снижению его концентрации в плазме крови. Вакцины Иммунодепрессивная активность азатиоприна может вызвать атипичный или потенциально неблагоприятный ответ на живые вакцины, поэтому живые вакцины противопоказаны пациентам, принимающим азатиоприн, и в течение 3 месяцев после окончания лечения. Вполне вероятно снижение ответа на убитые вакцины, и такая реакция наблюдалась на вакцину против гепатита В у пациентов, получающих комбинированную терапию азатиоприном и глюкокортикостероидами. Было показано, что стандартные терапевтические дозы азатиоприна не вызывают неблагоприятного ответа на поливалентную вакцину против пневмококка, что оценивалось на основании средней концентрации антикапсулярного специфического антитела. Влияние одновременно назначаемых препаратов на азатиоприн Рибавирин Рибавирин ингибирует фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ), что приводит к снижению продукции активных 6-тиогуаниновых нуклеотидов. Сообщалось о тяжёлой миелосупрессии после одновременного применения азатиоприна и рибавирина, поэтому совместное применение не рекомендуется.

Цитостатические/миелосупрессивные препараты По возможности следует избегать одновременного применения с азатиоприном цитостатических препаратов или препаратов с миелосупрессивным эффектом таких как, пеницилламин. Имеются клинические данные о взаимодействии азатиоприна и ко-тримоксазола с развитием гематологических нарушений. Имеются сообщения о случаях, позволяющих предположить связь гематологических нарушений с одновременным приемом азатиоприна и ингибиторов АПФ (каптоприл). Есть предположение, что циметидин и индометацин могут усиливать миелосупрессивный эффект азатиоприна при одновременном применении. Аллопуринол/оксипуринол/тиопуринол Активность ксантиноксидазы ингибируется аллопуринолом, оксипуринолом и тиопуринолом, что сопровождается снижением конверсии биологически активной 6-тиоинозиновой кислоты в биологически неактивную 6-тиоурациловую кислоту. Когда аллопуринол, оксипуринол и/или тиопуринол применяется одновременно с 6-МП или азатиоприном, дозу последних следует снизить до 25 % от первоначальной. Другие ингибиторы ксантиноксидазы, такие как фебуксостат, могут снижать метаболизм азатиоприна. Одновременное применение не рекомендуется, так как данных недостаточно для определения адекватного снижения дозы. Аминосалицилаты Имеются данные in vitro и in vivo о том, что аминосалициловые производные (например, олсалазин, месалазин или сульфасалазин) ингибируют фермент тиопуринметилтрансферазу (ТПМТ), поэтому они должны применяться с осторожностью у пациентов, получающих терапию азатиоприном, может потребоваться необходимость в рассмотрении возможности применения более низких доз азатиоприна. Метотрексат Метотрексат в дозе 20 мг /м2, перорально увеличивал AUC 6-МП примерно на 31 %, а метотрексат в дозе 2 или 5 г/м2, внутривенно увеличивал AUC 6-МП на 69 % и 93 % соответственно. Инфликсимаб Наблюдалось взаимодействие между азатиоприном и инфликсимабом. У пациентов, получающих азатиоприн постоянно, отмечено транзиторное повышение уровня 6-ТГН (6-тиогуанинового нуклеотида, активного метаболита азатиоприна) и снижение количества лейкоцитов в первые недели после инфузии инфликсимаба, которое восстановилось до первоначального значения через 3 месяца. Нейромышечные блокаторы Азатиоприн может усиливать нейромышечную блокаду, вызываемую деполяризирующими миорелаксантами (сукцинилхолин), и может уменьшать блокаду, вызванную недеполяризирующими миорелаксантами (тубокурарин, панкурония бромид). Сила этих взаимодействий значительно варьирует. Влияние азатиоприна на другие препараты Антикоагулянты Сообщается о подавлении антикоагулянтного эффекта варфарина и аценокумарола при их одновременном применении с азатиоприном. Поэтому может потребоваться увеличение дозы антикоагулянта. Рекомендуется тщательно контролировать коагуляционные тесты при одновременном применении с азатиоприном. Другие взаимодействия

Фуросемид in vitro нарушает метаболизм азатиоприна тканью печени. Клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Особые указания

Иммунизация с использованием живых вакцин потенциально может вызвать инфекцию у иммунокомпрометированных пациентов. Поэтому живые вакцины противопоказаны пациентам, принимающим азатиоприн, и в течение 3 месяцев после окончания лечения. Одновременное применение рибавирина и азатиоприна не рекомендуется. Рибавирин может снижать эффективность и повышать токсичность азатиоприна. Мониторирование При применении азатиоприна существует потенциальная опасность развития токсических осложнений, поэтому его можно назначить только в том случае, если пациент получит адекватное наблюдение на протяжении терапии. Особое внимание следует уделять мониторингу гематологических показателей и необходимости уменьшения поддерживающей дозы до минимального уровня, при котором сохраняется полученный эффект. Предполагается, что в течение первых 8 недель терапии, полный анализ крови, включая определение тромбоцитов, должен выполняться еженедельно или чаще, если применяется высокая доза препарата или у пациента имеются тяжёлые нарушения функции почек и/или печени. В дальнейшем анализы крови можно контролировать реже, но полный анализ крови нужно повторять ежемесячно или, по крайней мере, с интервалом не более 3 месяцев. При первых признаках аномального снижения показателей крови лечение следует немедленно приостановить, так как количество лейкоцитов и тромбоцитов может продолжать снижаться и после прекращения лечения. Пациенты, получающие азатиоприн, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать обо всех случаях инфекций, появления неожиданных кровоподтеков, кровотечения или других признаков угнетения функции костного мозга. Угнетение функции костного мозга обратимо, если лечение азатиоприном будет приостановлено достаточно рано. Азатиоприн гепатотоксичен, и во время лечения следует регулярно контролировать функциональные пробы печени. Более частое наблюдение может быть целесообразно у пациентов с уже существующими заболеваниями печени или получающих другую потенциально гепатотоксическую терапию. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленного прекращения приёма азатиоприна в случае появления желтухи. Некоторые пациенты с врождённым дефицитом фермента ТПМТ могут быть гиперчувствительны к миелосупрессивному эффекту азатиоприна и иметь склонность к быстрому развитию супрессии костного мозга после начала лечения азатиоприном. Эта проблема может обостряться при одновременном применении с препаратами, которые подавляют ТПМТ, такие как, олсалазин, месалазин или сульфасалазин. Также

сообщалось о возможной связи между снижением активности ТПМТ и вторичными лейкозами и миелодисплазией у пациентов, получавших 6-МП (активный метаболит азатиоприна) в комбинации с другими цитотоксическими препаратами. В некоторых случаях проводилось тестирование на дефицит ТПМТ, хотя эти тесты, как было показано, не выявляют всех пациентов с риском развития тяжёлой токсичности. Поэтому необходим тщательный контроль показателей крови. Доза азатиоприна может быть снижена при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, первичная или вторичная токсичность которых заключается в миелосупрессии. Гиперчувствительность У пациентов с подозрением на ранее проявленную реакцию гиперчувствительности к 6-МП противопоказано применять его пролекарство - азатиоприн, за исключением случаев, когда аллергологические тесты не подтвердили гиперчувствительность пациента к действующему препарату и дали отрицательный результат на другой. Пациенты с мутацией гена NUDT15 У пациентов с наследственной мутацией reHaNUDT15 отмечен повышенный риск развития тяжёлой токсичности при применении азатиоприна в обычных дозах, проявляющейся ранней лейкопенией и алопецией. В этих случаях обычно требуется снижение дозы, особенно для тех пациентов, кто является носителем гомозиготной мутации NUDT15. Частота NUDT15 C.415OT имеет этническую вариабельность: примерно 10 % среди населения Восточной Азии, 4% среди латиноамериканцев, 0,2 % среди европейцев и 0 % среди африканцев. В любом случае, необходим тщательный мониторинг показателей крови. Почечная и/или печёночная недостаточность Осторожность необходима при применении азатиоприна у пациентов с нарушением функции почек и/или печени. Следует рассмотреть вопрос о снижении начальной дозы у этих пациентов и тщательно контролировать гематологические показатели. Синдром Леша-Найена Немногочисленные данные свидетельствуют, что азатиоприн неблагоприятен для пациентов с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Найхана). Поэтому, учитывая аномальный метаболизм у этих пациентов, им не рекомендовано применять азатиоприн. Мутагенность Хромосомные нарушения были обнаружены у мужчин и женщин, получающих азатиоприн. Но роль азатиоприна в их возникновении оценить трудно. Хромосомные нарушения, исчезающие со временем, были обнаружены в лимфоцитах у детей пациентов, получающих азатиоприн. За исключением крайне редких случаев, никаких явных физических признаков этих нарушений у них не было. Отмечается синергизм кластогенного действия азатиоприна и длительного ультрафиолетового облучения у пациентов, принимающих азатиоприн при целом ряде заболеваний. Канцерогенность Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, включая азатиоприн, имеют повышенный риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, в частности рака кожи (меланомы и не-меланомы), сарком (Капоши и не-Капоши) и рака шейки матки in situ. Риск связан с интенсивностью и

длительностью иммуносупрессивной терапии в большей степени, чем с применением специфического препарата. Сообщалось, что снижение дозы или отмена иммунодепрессанта может вызвать частичную регрессию лимфопролиферативного заболевания. Поэтому схему лечения, содержащую несколько иммунодепрессантов (включая тиопурины), следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к лимфопролиферативным заболеваниям, некоторые из которых могут иметь летальный исход. Комбинация нескольких иммунодепрессантов, получаемых одновременно, увеличивает риск развития лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Пациенты, получающие несколько иммунодепрессантов, имеют риск сверхиммунодепрессии, поэтому у них должны применяться наименьшие эффективные дозы препаратов. Как это принято для пациентов с повышенным риском развития рака кожи, должно быть ограничено пребывание на солнце и воздействие ультрафиолетового облучения с помощью защитной одежды и использования солнцезащитных кремов с высоким фактором защиты. Сообщения о гепатолиенальной Т-клеточной лимфоме были получены при применении азатиоприна отдельно или в комбинации с ингибиторами ФИО (фактор некроза опухоли) или другими иммунодепрессантами. Хотя большинство зарегистрированных случаев имели место в популяции пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, были также сообщения и о пациентах с другими заболеваниями. Синдром активации макрофагов Синдром активации макрофагов (САМ) является известным, угрожающим жизни состоянием, которое может развиваться у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в частности с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Потенциально, вероятность развития САМ может быть повышена вследствие применения азатиоприна. В случае развития САМ или подозрения на его развитие, лечение азатиоприном следует прекратить, а обследование и специфическое лечение следует начинать как можно раньше. Врачи должны быть внимательны к симптомам инфекции, вызванной ВЭБ и цитомегаловирусом (ЦМВ), поскольку они являются известными триггерами САМ. Вирус Varicella Zoster (VZV) Инфекция, вызванная VZV (ветряная оспа и опоясывающий герпес) может иметь тяжёлое течение во время приёма иммунодепрессантов. Следует проявлять осторожность и внимание в отношении следующего: Перед началом приёма иммунодепрессантов врач должен проверить, была ли у пациента в анамнезе инфекция, вызванная VZV. Серологическое тестирование может быть использовано для определения предыдущего воздействия VZV. Пациенты, не имеющие в анамнезе сведений о перенесённом контакте с VZV, должны избегать контактов с пациентами с ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Если пациент проконтактировал с VZV, необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы избежать развития у такого пациента ветряной оспы или опоясывающего герпеса. С этой целью можно рассмотреть вопрос о пассивной

иммунизации специфическим иммуноглобулином (VZIG). Если у пациента имеются проявления инфекции, вызванной VZV, следует принять соответствующие меры, которые могут включать противовирусную и поддерживающую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) ПМЛ, оппортунистическая инфекция, вызванная JC-вирусом, была зарегистрирована у пациентов, получавших азатиоприн в комбинации с другими иммунодепрессантами. Иммуносупрессивную терапию следует прекратить при первых признаках или симптомах, указывающих на развитие ПМЛ, и провести соответствующую оценку для установления диагноза. Гепатит В Носители вируса гепатита В (ВГВ) (пациенты, положительные на поверхностный антиген гепатита В [HBsAg] в течение более шести месяцев) или пациенты с документированной в прошлом инфекцией ВГВ, получающие иммунодепрессанты, подвергаются повышенному риску реактивации ВГВ с бессимптомным повышением сывороточной ДНК ВГВ и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). В этом случае, необходимо руководствоваться местными рекомендациями, включающими, в том числе, профилактическую терапию препаратами, эффективными в отношении ВГВ. Нейромышечные блокаторы Следует проявлять осторожность при одновременном применении азатиоприна с деполяризирующими (сукцинилхолин) и недеполяризирующими миорелаксантами (тубокурарин, панкурония бромид). Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщить своему анестезиологу до операции информацию о применении азатиоприна. Влияние на репродуктивную функцию Уменьшение почечной недостаточности в результате трансплантации почек с последующим назначением азатиоприна сопровождалось усилением репродуктивной функции как у мужчин, так и у женщин, являющихся реципиентами трансплантатов. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Нет данных. Однако, предсказать нарушение способности управлять автомобилем/механизмами, исходя из фармакологических свойств азатиоприна, нельзя.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C в картонной упаковке (пачке). Хранить в недоступном для детей месте.