

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE 50 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει αζαθειοπρίνη 50 mg.

Έκδοχα: Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων για προστασία κατά της απόρριψης και στη θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων μόνη ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

(Για ενήλικες και, όπου απαιτείται, για παιδιά)

Η δοσολογία της AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από τη φύση και τη βαρύτητα της παθήσεως και από την κλινική ανταπόκριση. Το κλινικό αποτέλεσμα παρατηρείται μετά από μερικές εβδομάδες, αν όμως διαπιστωθεί εμφανής βελτίωση της καταστάσεως εντός 3 μηνών, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της αγωγής.

Η συνήθης δόση μετά από μεταμόσχευση είναι 1-4 mg ανά kg βάρους σώματος ημερησίως. Η δόση μπορεί να ρυθμίζεται και ανάλογα με την αιματολογική αντίδραση.

Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη πρέπει να συνεχίζεται απεριόριστα.

Ενδεχόμενη διακοπή της μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη της μεταμόσχευσης, ακόμη και μετά από μερικά χρόνια.

Για τη θεραπεία της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας η αρχική δόση ανέρχεται σε 1-1,5 mg ανά kg βάρους σώματος ημερησίως.

Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, δερματομυοσίτιδα, πέμφιγα και πεμφιγοειδές και με γαγγροειδή πυοδερμία η αρχική δόση είναι 2-2,5 mg ανά kg βάρους σώματος ημερησίως.

Σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας χαμηλότερες δόσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές.

Μείωση της δόσεως

Ασθενείς με ηπατικές παθήσεις είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην αζαθειοπρίνη από άλλους ασθενείς. Σ' αυτούς δυνατόν να χρειαστεί μείωση της δόσεως. Συνιστάται επίσης μείωση της δόσεως σε ασθενείς με πολύ κακή νεφρική λειτουργία.

Η δόση της αζαθειοπρίνης πρέπει επίσης να μειωθεί σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα εάν ο αριθμός των λευκοκυττάρων ή των θρομβοκυττάρων είναι μειωμένος.

Η χαμηλότερη τιμή υποδεικνύει το ποσοστό της μείωσης.

% της δόσης	αρ. λευκοκυττάρων/mm ³	αρ. λευκοκυττάρων/mm ³
100	> 3500	> 125000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαιθησία στο φάρμακο, μυελική απλασία ή υποπλασία, κύηση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πλήρης αιματολογικός έλεγχος πρέπει να γίνεται κάθε εβδομάδα.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων και σε περιπτώσεις διαταραχών της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας.

Αντισυλληπτικά μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αζαθειοπρίνη και τρεις μήνες μετά τη διακοπή της.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε ασθενείς που παίρνουν συγχρόνως αλλοπουρινόλη, απαιτείται μείωση της δόσης αζαθειοπρίνης κατά 25% περίπου.

Η αζαθειοπρίνη ασκεί ανταγωνιστική δράση επί του νευρομυϊκού αποκλεισμού ορισμένων μυοχαλαρωτικών όπως το κουράριο, η d-tubocurarine και το fancuronium.

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός της succinylcholine μπορεί να ενισχυθεί από την αζαθειοπρίνη.

Η αιματολογική τοξικότητα της αζαθειοπρίνης μπορεί να ενισχυθεί αν χορηγηθεί συγχρόνως trimethoprim και sulfamethoxazole.

Δεν πρέπει να αποκλείεται αλληλεπίδραση με ακτινοθεραπεία ή έκθεση στον ήλιο. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβούν με άλλα κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, με συνέπεια ενίσχυση της θεραπευτικής αλλά και της τοξικής δράσεως.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις γυναικών, οι οποίες ήταν έγκυες, ενώ έπαιρναν δόσεις συντηρήσεως αζαθειοπρίνης και οι οποίες απέκτησαν φυσιολογικά παιδιά.

Μερικές από τις γυναίκες αυτές συνέχισαν τη λήψη αζαθειοπρίνης σε ολόκληρη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αν και η αζαθειοπρίνη ευθύνεται για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, δεν έχει μέχρι τώρα αναφερθεί κίνδυνος τερατογέννεσης, υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι σε περιπτώσεις ερυθηματώδους λύκου ενισχύεται η πιθανότητα επιβίωσης του εμβρύου.

Εν τούτοις, η αζαθειοπρίνη πρέπει να θεωρείται ως ένα δυνητικώς τερατογόνο φάρμακο με βάση τη φαρμακολογική δράση και την τερατογόνο δράση στα πειραματόζωα.

Δεν πρέπει να χορηγείται αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μερικές αιματολογικές παρενέργειες της αζαθειοπρίνης έχουν αναφερθεί: λευκοπενία (17%), θρομβοκυτταροπενία (4%), αναιμία (3%), μακροκυττάρωση (1%), ουδετεροπενία (1%) και απλασία μυελού (0,1%).

Από το γαστρεντερικό έχουν αναφερθεί: ναυτία και έμετος (10%), γαστρεντερικές διαταραχές (6%), ανορεξία (1%), εξελκώσεις και ερεθισμός στο στόμα (1%), διάρροια (0,5%), πεπτικό έλκος (0,5%), ηπατίτις (0,5%) και παγκρεατίτις (0,3%). Λοίμωξη έχει αναφερθεί σε ποσοστό 2,4%.

Αλλεργικά συμπτώματα όπως πυρετός, δερματικό εξάνθημα και άλλες δερματικές διαταραχές, καθώς και μυαλγία και πολυαρθρίτιδα έχουν σπανίως παρατηρηθεί.

Μεμονωμένες περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, αιμολυτικής αναιμίας, μηνιγγισμού και υποτάσεως με ολιγουρία αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

Η αζαθειοπρίνη είναι μεταλλαξιογόνο. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχουν παρατηρηθεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες στο μυελό των οστών.

Η καρκινογόνος δράση δεν είναι δυνατόν να αποκλεισθεί για την αζαθειοπρίνη. Εν τούτοις, σε ασθενείς που έλαβαν αζαθειοπρίνη δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας κακοήθειας σε σχέση με ομάδα ελέγχου.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει περιγραφεί μία περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας με 7500 mg αζαθειοπρίνης σε έναν ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού. Τα οξέα τοξικά συμπτώματα ήταν: ναυτία, έμετος, διάρροια, ελαφρά λευκοπενία, ήπιες ηπατικές διαταραχές με βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Στη συνέχεια ο ασθενής αυτός ανέπτυξε αυξημένη ευαισθησία στο φάρμακο.

Η αζαθειοπρίνη απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Συνιστάται συμπτωματική αγωγή των οξέων συμπτωμάτων.

Εάν απαιτείται, εφαρμόζονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AX01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το ανοσοκατασταλτικό αζαθειοπρίνη μετατρέπεται *in vivo* προς 6-μερκαπτοπουρίνη, πουρινικός αντιματαβολίτης. Η 6-μερκαπτοπουρίνη πρέπει να ενεργοποιηθεί στο επίπεδο των ριβονουκλεοτιδίων από το ένζυμο υποξανθινογουανινοφωσφοριβοσυλο-τρανσφεράση. Έλλειψη του ενζύμου αυτού συνδέεται με ανθεκτικότητα. Ως νουκλεοτίδιο, η 6-μερκαπτοπουρίνη ασκεί ανασταλτική δράση πάνω στην εκ νέου σύνθεση πουρινών. Η φωσφοριβοσυλοπυροφωσφορική αμινοτρανσφεράση δυνατόν να ανασταλεί ή να ενσωματωθεί στο DNA.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αζαθειοπρίνη απορροφάται καλά. Μετρήσεις ραδιενέργειας δείχνουν απορρόφηση σε ποσοστό 88%. Κατά τη λήψη δόσης 100 mg, μέγιστη συγκέντρωση περίπου 12 mg/ml επιτυγχάνεται μετά από μία ώρα περίπου.

Η συγκέντρωση της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 19 mg/ml.

Η βιοδιαθεσιμότης της 6-μερκαπτοπουρίνης μετά την από του στόματος χορήγηση αζαθειοπρίνης είναι περίπου 38% εκείνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αζαθειοπρίνης.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση η ημιδιάρκεια ζωής της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης είναι περίπου 10 λεπτά. Η ουραιμία δεν έχει εμφανή επίδραση επί της ημιδιάρκειας ζωής.

Η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 30%.

Μετά 4 ώρες, η συγκέντρωση της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα είναι δύο φορές υψηλότερη από ότι στα κύτταρα του αίματος. Μετά από 12 ώρες επιτυγχάνεται ισορροπία.

Μετά 48 ώρες από τη χορήγηση, 70% της χορηγηθείσας δόσεως απομακρύνεται με τα ούρα. Τα κόπρανα περιέχουν 12% μη απορροφηθείσας ποσότητας μετά 48 ώρες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Άμυλο γεωμήλων, λακτόζη μονοϋδρική, ποβιδόνη K25, μαγνήσιο στεατικό, πυριτίου διοξείδιο κolloειδές

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (< 25°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το σκεύασμα AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE κυκλοφορεί σε συσκευασία των 100 δισκίων σε πλαστικό φιαλίδιο πολυαιθυλενίου.

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.

Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,

Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 52 24 115

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Πρώτη Άδεια: 13/2/1991

Ανανέωση Άδειας Κυκλοφορίας: 6/2/2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

13/2/1991