

Summary of Product Characteristics AZATHIOPRINE tablets 50 mg

Кратка характеристика на продукта АЗАТИОПРИН таблетки 50 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАЗЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-7580/13.06.03	
639/27.05.03	<i>Менц</i>

1. Търговско име на лекарствения продукт

AZATHIOPRINE

АЗАТИОПРИН

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg Azathioprine като лекарствено вещество. За помощните вещества: виж 6.1

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

Азатиоприн може да се използва самостоятелно като имunosупресор, но по-често се употребява в комбинация с други лекарства (обикновено кортикостероиди) и с други методи, които повлияват имунния отговор. Терапевтичният ефект може да настъпи късно - след седмици или месеци. Той може да бъде един вид "спаринг" партньор за кортикостероидите, при което токсичността им, проявяваща се при висока дозировка и дълготрайна употреба, се редуцира.

Азатиоприн, в комбинация с кортикостероиди и/или други имunosупресивни фактори и методи, е показан като средство за повишаване на преживяемостта на трансплантираните у реципиента органи, като бъбреци, сърце и чер дроб, както и за намаляване на нуждата, а от там и на дозата кортикостероиди, която се прилага при пациенти, при които е била извършена бъбречна трансплантация.

Азатиоприн се използва като монотерапия за постигане на редица клинични преимущества (като редуциране на дозата или преустановяване на употребата на кортикостероиди), но по-често се прилага в комбинация с кортикостероиди и/или други средства, за лечение при много пациенти със следните заболявания:

- тежък ревматоиден артрит
- пемфигус вулгарис
- хронична рефрактерна идиопатична тромбоцитопенична пурпура



- системен лупус еритематозус.

Азатиоприн се употребява също така за оптимизиране на лечението (като редуциране на дозата или преустановяване на кортикостероидите), обикновено в комбинация с кортикостероиди и/или други средства, при множество пациенти със следните заболявания:

- дерматомиозит
- полимиозит
- полиартритис нодоза
- автоимунен хроничен активен хепатит
- автоимунна хемолитична анемия.

4. 2. Дозировка и начин на употреба

При специфични клинични обстоятелства се препоръчва да се отнесем за съвет към литературата.

Дозировка при трансплантации — възрастни и деца

В зависимост от използваната имunosупресивна схема може да се приложи доза до 5 mg/kg телесно тегло дневно на първия ден от терапията.

Поддържащата доза трябва да варира от 1 до 4 mg/kg дневно и трябва да бъде нагласена според клиничните изисквания и хематологичния толеранс.

Редица данни показват, че лечение с азатиоприн трябва да бъде поддържано неограничено, дори ако са необходими изключително малки дози, поради съществуването на риск от отхвърляне на присадения орган.

Дозировка при други условия — възрастни и деца

Обикновено стартовата доза е от 1 до 3 mg/kg телесно тегло дневно и трябва да бъде нагласена вътре в тези граници в зависимост от клиничния отговор (който може да не бъде очевиден в течение на седмици или месеци) и хематологичния толеранс.

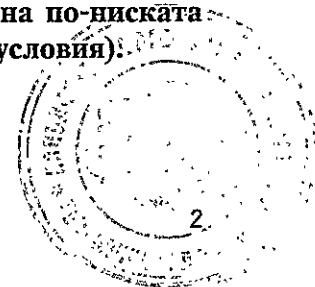
Когато терапевтичният отговор е очевиден, трябва да се обмисли възможността за намаление на поддържащата доза до най-ниското ниво, съвместимо с поддържане на този отговор. Ако не се появи подобрение в състоянието на пациента вътре в три месеца, трябва да се обмисли възможността за изтегляне на азатиоприн от лечебната схема.

Поддържащата доза, която се изисква, може да варира от по-малко от 1 mg/kg телесно тегло дневно до 3 mg/kg телесно тегло дневно в зависимост от клиничното състояние на лекувания пациент и индивидуалния отговор на пациента, включая и хематологичния толеранс.

При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, трябва да се прилага дозировка в областта на най-ниските терапевтични граници (виж специални предупреждения и специални предпазни мерки).

Дозировка при възрастни (виж също специални предупреждения и специални предпазни мерки)

Има ограничен опит в прилагането на азатиоприн при възрастни пациенти. Макар наличните данни да не дават доказателства, че случаите с нежелани лекарствени реакции при възрастни пациенти са повече от тези сред другите пациенти, лекувани с азатиоприн, препоръчва се използваните дозировки да бъдат в областта на по-ниската граница (виж също дозировка при трансплантации и дозировка при други условия).



Особено внимание трябва да се отдели на мониторирането на хематологичния отговор и да се редуцира поддържащата дозировка до минималното, което се изисква за поддържане на клиничен отговор.

4. 3. Противопоказания

Азатиоприн не трябва да се употребява от пациенти, за които се знае, че са свърхчувствителни към азатиоприн, 6-меркаптоурин, или към някое от помощните вещества в състава на лекарствения продукт.

Лечение с азатиоприн не трябва да бъде започвано при пациентки, които могат да са бременни в момента или има вероятност да бъдат бременни в близкото бъдеще (виж също Специални предупреждения и специални предпазни мерки и Бременност и кърмене).

4. 4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки

Мониториране

Използването на това лекарство може да доведе до потенциални рискове; то може да бъде предписвано само, ако пациентът може да бъде достатъчно проследяван за токсичните ефекти по време на цялата терапия. През първите 8 седмици на лечението трябва да се провежда цялостно изследване на кръвната картина, включително тромбоцитите, веднъж седмично; или по често, ако се използват високи дози от лекарството, или ако са налице тежки бъбречни и/или чернодробни нарушения. След този период, това мониториране може да бъде провеждано не толкова често и изследването на пълна кръвна картина се препоръчва всеки месец или поне на интервали не по-дълги от 3 месеца. Пациенти, получаващи азатиоприн, трябва да бъдат инструктирани да докладват на своя лекар за всякакви симптоми на инфекция, необясними насивявания, кръвотечения или други прояви на костномозъчно потискане. Рядко се срещат индивиди с наследствен дефицит на ензима тиопуринов метилтрансфераза (ТНМТ), които обикновено могат да бъдат чувствителни на миелосупресивния ефект на азатиоприн и склонни да развият бързо потискане на костния мозък след започване на лечение с азатиоприн.

Бъбречна и/или чернодробна недостатъчност

Има допускания, че токсичността на азатиоприн може да бъде увеличена в случай на бъбречна недостатъчност, но контролни изследвания не са подкрепили тези предположения. Независимо от това се препоръчва да се избира дозировка в най-ниски терапевтични граници и да се провежда грижливо хематологично наблюдение. Дозировката трябва да бъде намалена по-нататък, ако се появи хематологична токсичност.

Трябва да се подхожда предпазливо при прилагането на азатиоприн у пациенти с нарушения на чернодробната функция, при което трябва да се изследват редовно пълната кръвна картина и функцията на черния дроб. При такива пациенти, метаболизмът на азатиоприн може да бъде намален, поради което дозировката на азатиоприн трябва да бъде намалена до по-ниския обхват на препоръчаната дозировка. Дозировката трябва да бъде намалена по-нататък ако се появи хематологична или чернодробна токсичност. Съществуват ограничен брой доказателства, които навеждат на мисълта, че азатиоприн не е от полза при пациенти с дефицит на хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза (Lesch-Nyhan синдром). Следователно, поради нарушения



метаболизъм при тези пациенти, не може да бъде препоръчано прилагането на азатиоприн за провеждане на лечение при тях.

Мутагенност

Наблюдавана е поява на хромозомни отклонения както при мъже, така и при жени, лекувани с азатиоприн. Трудно е да се установи ролята на азатиоприн в развитието на тези отклонения. В лимфоцитите на потомството на пациенти с трансплантации са наблюдавани хромозомни дефекти, които изчезват след известно време. Освен в много редки случаи, потомците на пациенти, лекувани с азатиоприн, не са показали каквито и да било ясни физически дефекти.

Азатиоприн и ултравиолетовата светлина с голяма дължина на вълната са показали синергичен кластогенен ефект у пациенти, лекувани с азатиоприн заради различни заболявания.

Тератогенност

Доказателствата за тератогенност при човека са двусмислени. Както при цялата цитотоксична химиотерапия, трябва да бъдат давани съвети за вземане на адекватни контрацептивни мерки, ако един от партньорите се лекува с азатиоприн.

Карциногенност

Няма ясни доказателства, че азатиоприн в терапевтични дози има онкогенен ефект при човека, но това остава един неразрешен въпрос. Има повишен риск от развитието на пост-трансплантационни лимфоми при пациенти, които получават агресивна имunosупресивна терапия. Такава терапия трябва да бъде поддържана на възможно най-ниското ефективно ниво. Повишеният риск от развитието на лимфоми при пациенти с ревматоиден артрит в имunosупресия, сравнено с общата популация, е поне отчасти свързано със самата болест. Докладвано е за увеличение на случаите с кожен рак при пациенти с бъбречна трансплантация, в сравнение с общата популация, което може да бъде отчасти свързано с имunosупресивната терапия.

При прилагане на имunosупресивна терапия с няколко имunosупресора, да се прилага най-ниската терапевтична доза, поради риск от развитие на свръхимуногенност.

При употреба на азатиоприн от пациенти с повишен риск от развитие на кожен рак, да се ограничи излагането на слънчева и ултравиолетова светлина.

4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

Алопуринол-оксипуринол-тиопуринол: Активността на ксантиноксидазата се потиска от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до намаляване в конверсията на биологично активната 6-тио-инозинова киселина в неактивна 6-тио-пикочна киселина. Ако алопуринол, оксипуринол и тиопуринол се прилагат едновременно с азатиоприн, дозата на азатиоприн трябва да бъде намалена до 25% от еднократната доза.

Невромускулни блокиращи фактори: Азатиоприн може да потенцира невромускулния блок, причинен от деполяризиращи фактори, като сукцинилхолин и да антагонизира на блокадата, причинена от не-деполяризиращи фактори, като тубокурарин. Има значителни вариации в силата на това взаимодействие.



Warfarin: Докладвано е за потискане на антикоагулантния ефект на warfarin, когато се прилага заедно с азатиоприн.

Цитотоксични/миелопотискащи фактори: Когато е възможно, трябва да се избягва едновременното прилагане на цитостатични лекарства или лекарства, които могат да имат миелосупресивен ефект, като пенициламин. Има клинични данни за конфликтни взаимодействия, предизвикващи сериозни хематологични аномалии, между азатиоприн и co-trimoxazole.

Докладван е един случай, навеждащ на мисълта, че могат да се развият хематологични нарушения, поради едновременно приложение на азатиоприн и каптоприл.

Има предположения, че симетидин и индометацин могат да имат миелосупресивни ефекти, които може би се увеличават чрез едновременното прилагане на азатиоприн.

Други медикации: Доказано е, че фуросемид инхибира метаболизма на азатиоприн в тъкан от човешки чер дроб in vitro. Не е установено клиничното значение на тази находка. Има също така данни за взаимодействие с аminosалицилати.

Ваксини: Имуносупресивната активност на азатиоприн може да предизвика атипичен отговор и потенциално - нежелана реакция към живите ваксини, поради което прилагането на живи ваксини върху пациенти, лекувани с азатиоприн, е контраиндицирано от теоретична гледна точка.

Възможно е да има по-слаб имунен отговор към убити ваксини и такъв отговор е наблюдаван към ваксина за хепатит В при пациенти, лекувани с комбинация от азатиоприн и кортикостероиди.

Един малкомащабен клиничен опит показва, че стандартните терапевтични дози на азатиоприн нямат негативен ефект върху отговора към поливалентната пневмококова ваксина, което е определено на базата на средната антикапсуларна специфична концентрация на антитела.

4. 6. Бременност и кърмене

Бременност

Азатиоприн не трябва да бъде прилаган по време на бременност, без грижлива преценка на потенциалните рискове спрямо потенциалната полза. Виж също подотдела Тератогенност на отдел Предклинични данни за безопасност.

Азатиоприн и негови метаболити са намерени в ниски концентрации във фетална кръв и амниотична течност след прилагане на лекарството върху майката.

Докладвани са левкопения и/или тромбоцитопения у много новородени, чиито майки са получавали азатиоприн по време на бременност. Препоръчва се извънредно грижлив хематологичен мониторинг по време на бременност. Пациентите мъже и жени в детородна възраст трябва да предприемат контрацептивни мерки по време на лечението, както и най-малко 3 месеца след прекъсване на лечението с азатиоприн.

Кърмене

Намерен е меркаптопурин в коластрата и млякото на жени, подложени на лечение с азатиоприн. Не се препоръчва едновременно употреба на азатиоприн и кърмене.

4. 7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налична информация за въздействие на този лекарствен продукт върху възможността за шофиране и работа с машини. Такова въздействие, обаче, е малко вероятно. Когато се съветват пациентите, обаче, трябва да се взема пред вид тяхното общо състояние.



4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Реакции на свърхчувствителност

Рядко са описвани различни клинични синдроми, които изглеждат като прояви на идиосинক্রазия към азатиоприн. Клиничните симптоми включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, температура, треска, тръпки, екзантема, обрив, миалгия, артралгия, нарушение на бъбречната функция и хипотония. В много случаи, преценката на състоянията потвърждава връзката им с употребата на азатиоприн. Незабавното прекъсване на употребата на азатиоприн и предприемането на мерки за поддръжка на циркулацията — където е необходимо — води до възстановяване в болшинството от случаите. Отбелязани са други, подчертано тежки патологични състояния, които могат да допринесат за настъпването, макар и много рядко, на смърт. При много малък процент от пациентите, при които е бил прилаган азатиоприн, е докладвано за поява на панкреатит, специално при пациенти с бъбречна трансплантация и при пациенти с възпалителни заболявания на червата. Макар че е трудно да се свърже този панкреатит с едно определено лекарство, преценката потвърждава наличието на връзка с азатиоприна в много от случаите.

След появата на реакция на свърхчувствителност към азатиоприн, нуждата от продължаване на приложението му трябва да бъде внимателно обмислена въз основа на индивидуална преценка на обстоятелствата.

Хематологична токсичност

Терапевтичната употреба на азатиоприн може да бъде свързана с появата на едно дозово-зависимо, обикновено обратимо, потискане на функцията на костния мозък, което най-често се изразява като левкопения, но също така понякога, като анемия и тромбоцитопения.

Във връзка с лечението с азатиоприн се появява обратимо, дозово-зависимо повишение на средния корпускуларен обем и съдържанието на хемоглобин в червените кръвни клетки. Наблюдавани са също така мегалобластни промени в костния мозък, но тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия се появяват рядко.

Неуспехът да се намали дозировката на азатиоприн в присъствието на алопуринол може да причини тежко потискане на костния мозък и панцитопения.

Гастроинтестинална токсичност

Една малка част от пациентите имат гадене и повръщане при първия прием на азатиоприн. Изглежда това може да бъде премахнато чрез прилагане на таблетките след хранене.

Сериозни усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата, са описани при реципиенти на трансплантанти, получаващи имunosупресивна терапия. Етиологията, обаче, не е ясно установена и приемането на високи дози кортикостероиди може да бъде също съпричастно. Докладвани са тежки диарии у пациенти, лекувани с азатиоприн поради възпалителни заболявания на червата. Когато се лекуват такива пациенти, трябва да се има пред вид, че е възможно обострянето на симптомите да бъде свързано с приложението на самото лекарство.

Понякога е докладвано за възникване на холестаза и нарушение на функциите на черния дроб във връзка с терапевтичната употреба на азатиоприн, като симптомите обикновено са били обратими след прекратяване на терапията.

При малък процент от лекуваните с азатиоприн пациенти е докладвано за възникване на панкреатит при липса на синдром на свърхчувствителност.



Описано е едно рядко, но животозапращащо чернодробно венозно-оклузивно заболяване, свързано с хронично прилагане на азатиоприн, преди всичко при пациенти с трансплантация. В някои случаи прекратяването на азатиоприн предизвиква временно или перманентно подобрение в хистологията на черния дроб и в симптоматиката.

Податливост на инфекции

Реципиентите на трансплантирани органи, приемащи азатиоприн и кортикостероиди, показват повишена податливост на (понякога опортюнистични) вирусни, гъбичкови и бактериални инфекции, появяващи се както по кожата, така и в други системи на организма.

Бели дробове

Описана е много рядко появата на обратим пневмонит.

Алопеция

При много случаи е докладвано за загуба на косата при пациенти, приемащи азатиоприн и други имunosупресори. В много случаи опадалата коса се възстановява спонтанно, независимо от това, че лечението продължава. Връзката между алопецията и лечението с азатиоприн е несигурна.

Доброкачествени и злокачествени неоплазми, включително кисти и полипи.

4. 9. Предозиране

Симптоми

Главните симптоми при предозиране на азатиоприн са необясними инфекции, улцерации на гърлото, кръвонасядания и кървения. Те са резултат от потискане на костния мозък, което може да бъде максимално след 9-14 дни. По-вероятно е тези симптоми да се появят при хронично предозиране, отколкото след еднократно остро предозиране.

Докладвано е за един пациент, който е приел еднократна свърхдоза от 7,5 g азатиоприн. Острите токсични ефекти на това предозиране са били гадене, повръщане и диария, поледвани от лека левкопения и леко нарушение на чернодробните функции. Възстановяването е било без усложнения.

Лечение

Няма специфичен антидот. Използвана е промивка на стомаха. Необходимо е мониториране, включително хематологично, с оглед възможността да се започне незабавно лечение на която и да е от нежеланите лекарствени реакции. Азатиоприн е диализуем, но лечебната стойност на диализата е съмнителна, тъй като лекарството се метаболизира бързо и метаболитите се абсорбират в клетките на тъканите.

5. Фармакологични данни

5. 1. Фармакодинамични свойства

Азатиоприн е имидазолово производно на 6-меркаптопурина (6-MP). Ин виво той се разгражда бързо до 6-MP и една метилнитро-имидазолова част. 6-MP лесно преминава



през клетъчните мембрани и се конвертира вътреклетъчно в множество тио-аналози на пурините, включително най-важния активен нуклеотид, тио-инозинова киселина.

Скоростта на конвертиране варира при различните пациенти. Нуклеотидите не преминават през клетъчните мембрани и следователно не циркулират в телесните течности.

Така формираният 6-меркаптопурин се екскретира главно като неактивен (оксидиран) метаболит - тио-пикочна киселина. Тази оксидация е причинена от ксантин оксидазата, един ензим, който се инхибира от алопуринола.

Активността на метилнитримидазоловата част не е ясно установена. В някои системи, обаче, изглежда че тя модифицира активността на азатиоприна, когато се сравни с тази на 6-MP. Измерването на плазмените концентрации на азатиоприна или на 6-MP не може да предскаже ефикасността или токсичността на тези фактори.

Резистентност: Азатиоприн или 6-меркаптопурин резистентност може, между другото, да се развие чрез дефицит или тотална загуба на ензима хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза.

Намаленият афенитет на този ензим към субстрата може също така да доведе до на резистентност обхваща едно увеличение на активността на алкалната фосфотаза. Друг механизъм на резистентност вероятно ъвлича предотвратяването на контакт между 6-меркаптопурина и хипоксантин гуанин фосфорибозилтрансферазата, една повишена скорост на деградация на пуриновите бази или на рибонуклеозид аналозите, една промяна във feedback потискането на рибозиламин 6-фосфат синтезата и една генетична загуба на ензима аденин фосфорибозилтрансфераза или аденозин киназа.

5. 2. Фармакокинетични свойства

Азатиоприн се абсорбира добре от горната част на гастроинтестиналния тракт.

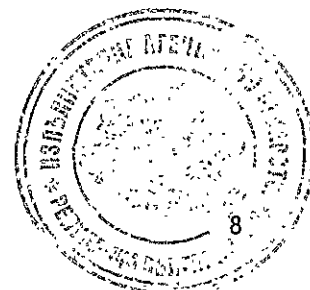
Плацентарно преминаване: Азатиоприн и 6 маркаптопурин могат да преминават през плацентата. Виж Бременност и кърмене.

Проникване в ликвора: Няма налична информация за проникването на азатиоприн в ликвора.

5. 3. Предклинични данни за безопасност

Тератогенност

Изследвания у бременни плъхове, мишки и зайци, при които азатиоприн е бил прилаган в дози от 5-15 mg/kg телесно тегло дневно през периода на органогенезата, показва вариращи степени на фетални аномалии. При зайци, дозировка от 10 mg/kg телесно тегло дневно е доказано тератогенна.



6. Фармацевтични данни

6. 1. Списък на помощните вещества и техните количества

Наименование	Количество (за дозова единица, в %, за даден обем или маса)	Стандарт (фирмен или фармакопееен)
Potato starch	35.0 mg	EP
Lactose monohydrate	60.0 mg	EP
Povidone K25	3.875 mg	EP
Silica colloidal anhydrous	0.375 mg	EP
Magnesium stearate	0.750 mg	EP
Purified water*	- mg	EP
*Removed during processing		

6. 2. Физикохимични несъвместимости

Не са установени.

6. 3. Срок на годност

Ако се съхранява както е указано по-долу, това лекарство може да бъде използвано до датата, поставена върху опаковката.

Срокът на годност е 5 години от датата на производство.

6. 4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на сухо място, предпазен от светлина, при температура под 25°C, в добре затворена оригинална опаковка.

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. 5. Данни за опаковката

Блистери (PVC/Al) по 10 таблетки - по 100 табл. и по 250 табл. в картонена кутия.

Пластмасови контейнери (банки) по 90, 100 и 250 таблетки (в картонена кутия).

6. 6. Препоръки при употреба

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

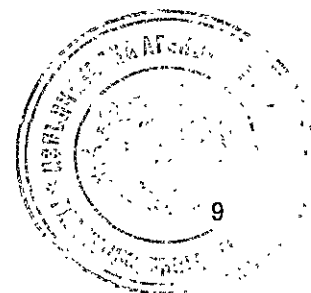
Marketing Authorization Holder

ТЕВА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ИНДУСТРИИ ЛИМИТИД

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

5 Basel Street

P.O. Box 3190



Petach Tikva
Israel 49131

Производител:

Pharmachemie BV - Teva Group
Swensweg 5, Haarlem, P.O. Box 552
2003 RN Haarlem, The Netherlands

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ
Регистрационен номер:

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в
Р. България —

10. Дата на (частична) актуализация на текста - 22.02.2003 г.

