

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZATHIOPRINE VIS, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*) i substancje pomocnicze, w tym laktozę jednowodną. Pełen wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka barwy jasnożółtej, obustronnie wypukła. Na jednej stronie ma rowek oraz nadruk A/50.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym,

takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna płamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby.

Azatioprynę VIS stosuje się, gdy:

a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,

b) kortykosteroidy są przeciwwskazane,

lub

c) trzeba zastosować kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Po przeszczepieniu narządów

takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy tylko pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek stosować najczęściej po posiłku, popijać wodą.

Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci

Dawka dobową może być podana jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości na lek u około 0,3% populacji (patrz p.4.8).

W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc./dobę azatiopryny, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc./dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzucenia przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywno, nawet jeśli wymagane są małe dawki leku.

Dawkowanie w innych wskazaniach

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego, należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od mniej niż 1 mg /kg mc. do 3 mg /kg mc. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu Azathioprine VIS.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak: sterydy, cyklosporyna czy globulina antytymocytowa (ATG). Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu leku w większych dawkach, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jądłowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc./dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku.

4.3. Przeciwwskazania

- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub którykolwiek składnik produktu. Osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę.
- Leukopenia
- Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie stosowania leku należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. W pierwszych 8 tygodniach stosowania leku, badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień, a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki leku oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące. W razie obniżenia liczby leukocytów i/lub płytek krwi poniżej granicy normy lub w razie wystąpienia innych niepożądanych objawów, tj. zakażenia, krwawienia, należy zmniejszyć dawkę azatiopryny.

Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u chorych z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Upośledzony metabolizm leku u tych osób ogranicza jego działanie farmakologiczne i dlatego nie zaleca się stosowania azatiopryny u chorych z tym zespołem.

U pacjentów z niewydolnością wątroby, należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby.

U osób z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) szpiku może dochodzić do zwiększonej mielosupresji (zahamowania czynności szpiku), którą potęguje jednoczesne stosowanie azatiopryny z olsalazyną, mesalazyną lub sulfosalazyną (patrz p. 4.5).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Azatiopryna osłabia działanie leków zwiotczających, takich jak tubokuraryna i pankuronium, nasila natomiast działanie sukcyńlocholiny.

Oslabia działanie doustnych leków przeciwwzakrzepowych (warfaryny).

Nasila działanie innych leków hamujących czynność szpiku, np. penicylaminy. Z tego względu należy unikać jednoczesnego ich stosowania.

Objawy toksyczności mogą być też zwiększone podczas równoczesnego podawania soli złota i leków przeciwmalarycznych.

Działanie azatiopryny nasila allopurinol, tiopurynol i oksypurynol, które hamują oksydazę ksantynową, enzym uczestniczący w metabolizmie azatiopryny. Dawkę azatiopryny należy wtedy obniżyć nawet o połowę.

Działanie azatiopryny może być osłabione przez podanie cysteiny i cytarabiny.

Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące poważnych zaburzeń hematologicznych w wyniku interakcji azatiopryny z kotrimoksazolem.

Zaburzenia hematologiczne mogą wystąpić podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i kaptoprilu.

Jednoczesne podawanie azatiopryny, cymetydyny oraz indometacyny może zwiększać ryzyko zaburzeń hematologicznych.

Aminosalicylany mogą nasilać działanie azatiopryny.

Podczas stosowania azatiopryny pacjentów nie należy szczepić szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Możliwe jest osłabienie reakcji organizmu na szczepionkę zawierającą zabite drobnoustroje, np. przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby B.

4.6. Ciąża i laktacja

Ze względu na prawdopodobne właściwości teratogenne produktu leczniczego Azathioprine VIS należy stosować w czasie ciąży. Stosowanie leku w ciąży jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne dla zdrowia matki, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

W czasie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układowych i częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (nie można wyliczyć na podstawie posiadanych danych) w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Uszkodzenie szpiku: leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Rzadko może wystąpić agranulocytoza, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. U osób z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może dochodzić do zwiększonej mielosupresji (patrz p. 4.5).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Zwiększona podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.

Rzadko mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości: złe samopoczucie, zawroty głowy, gorączka, dreszcze, biegunka, bóle mięśni i stawów, zaburzenia rytmu serca, świąd skóry, wysypka i wykwity skórne.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowały ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.

Zaburzenia naczyniowe:

Zapalenie naczyń, spadki ciśnienia krwi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Zaburzenia żołądka i jelit:

W pojedynczych przypadkach, zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt. Po pierwszym podaniu produktu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach.

U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelit.

U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.

U nielicznych pacjentów, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz chorych na wrzodziejące zapalenie jelit notowano zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W nielicznych przypadkach odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu narządów stosujących długotrwałą terapię azatiopryną, odnotowano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyniowych, płamicę wątrobową, zarastanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

U chorych długotrwale leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.

4.9. Przedawkowanie

Na skutek przedawkowania dochodzi początkowo do zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi. Dalszą konsekwencją może być silniejsze zahamowanie czynności szpiku i pancytopenia. Mogą równocześnie nasilić się objawy niepożądane, opisane powyżej, spowodowane supresyjnym działaniem na szpik.

Zależnie od sytuacji należy przerwać podawanie leku lub zmniejszyć dawkę.

W skrajnych przypadkach (znaczna małopłytkowość, agranulocytoza) należy zastosować objawowe leczenie hematologiczne.

Postępowanie

Nie znamy swoistego antidotum dla azatiopryny. Można wykonać płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych móc szybko podjąć leczenie.

Azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

5.WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne - inne

Kod ATC: L 04 AX01

5.1.Właściwości farmakodynamiczne

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.

Mechanizm działania:

1. Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn.
2. Ewentualne blokowanie grup -SH przez alkilację.
3. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej.
4. Uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania azatiopryny, działanie terapeutyczne leku może wystąpić z opóźnieniem, dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

5.2.Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest pro-lekiem. *In vivo* jest szybko przekształcana nieenzymatycznie do pochodnych imidazolowych, wykazujących pewien efekt immunosupresyjny. Główny metabolit stanowi 6-merkaptopuryna, która jest enzymatycznie przekształcana do 6-thioguaniny, wewnątrzkomórkowego związku najistotniejszego dla efektu klinicznego.

Na szybkość przemian wpływają różnice osobnicze w aktywności enzymów.

5.3.Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Nie we wszystkich testach z zastosowaniem szczepów bakteryjnych potwierdzono działanie mutagenne azatiopryny. U myszy stwierdzono wpływ na męskie komórki płciowe, u muszek owocowych uszkodzenia chromosomów X i Y.

Rakotwórczość

U myszy stwierdzono zwiększone ryzyko nowotworów przewodów słuchowych i chłoniaka grasicy.

Teratogenność

W badaniach ciężarnych samic szczurów, myszy i królików, którym w okresie organogenezy podawano azatioprynę w dobowej dawce 5-15 mg/kg mc., wykazano wady rozwojowe płodów o różnym stopniu nasilenia. Dowody na działanie teratogenne azatiopryny u człowieka są niejednoznaczne. Tak jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, należy zalecić stosowanie środków antykoncepcyjnych, jeśli którykolwiek z partnerów przyjmuje produkt Azatioprynę VIS.

6.DANE FARMACEUTYCZNE

6.1.Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Laktoza jednowodna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w szczelnie zamkniętym słoiku w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik ze szkła oranżowego z zakrętką polietylenową z plombą zawierający 30 lub 50 tabletek. Każdy pojemnik pakowany jest wraz z ulotką informacyjną do pudełka tekturowego z nadrukiem.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS”[®] Spółka z o.o.
41-905 Bytom ul. Św. Elżbiety 6a

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2328

Decyzja MZ nr RRH/4041/08

Decyzja MZ nr ZD/6380/09

Decyzja MZ nr ZD/1900/10

Decyzja MZ nr ZD/5659/10

Decyzja MZ nr ZD/0351/11

Decyzja Prezesa URPLW MiPB nr UR/ZD/3123/11

Decyzja Prezesa URPLW MiPB nr UR/ZD/0449/12

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

08.11.1974 r.

08.12.2008 r.

08.12.2008 r.

22.03.2010 r.

30.08.2010 r.

27.01.2011 r.

21.10.2011 r.

02.02.2012 r.

**10.DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**