

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.

Έκδοχο με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE χρησιμοποιείται ως ανοσοκατασταλτικός αντιμεταβολίτης είτε ως μονοθεραπεία είτε, συνηθέστερα, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (συνήθως κορτικοστεροειδή) και θεραπευτικές διαδικασίες που επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να γίνει εμφανές μόνο μετά την πάροδο εβδομάδων ή ακόμα και μηνών και μπορεί να συμπεριλαμβάνει τη μείωση της ανάγκης χορήγησης κορτικοστεροειδών, με αποτέλεσμα τη μείωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τις υψηλές δόσεις και την παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών.

Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή/και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και θεραπευτικές διαδικασίες ενδείκνυται για τη βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος στις μεταμοσχεύσεις οργάνων, όπως οι μεταμοσχεύσεις νεφρού, οι μεταμοσχεύσεις καρδιάς και οι μεταμοσχεύσεις ήπατος. Επιπλέον μειώνει τις ανάγκες σε κορτικοστεροειδή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE, είτε ως μονοθεραπεία είτε συνηθέστερα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή/και άλλα φάρμακα και θεραπευτικές διαδικασίες, έχει χρησιμοποιηθεί με κλινικό όφελος (που μπορεί να περιλαμβάνει τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή των κορτικοστεροειδών) σε ένα ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από τα εξής:

- σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα
- συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα
- αυτοάνοση χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
- κοινή πέμφιγα
- οζώδης πολυαρτηρίτιδα
- αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
- χρόνια εμμένουσα θρομβοκυτταροπενική πορφύρα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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 δεν διαπιστωθεί εμφανής κλινική βελτίωση εντός 3 μηνών, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της αγωγής.

Πληθυσμοί

Ενήλικες

Μεταμοσχεύσεις

Ανάλογα με την ανοσοκατασταλτική αγωγή που εφαρμόζεται, δοσολογία μέχρι 5 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα μπορεί να δοθεί την πρώτη ημέρα της θεραπείας, από του στόματος ή ενδοφλέβια.

Η δόση συντήρησης πρέπει να κυμαίνεται από 1 έως 4 mg /kg βάρους σώματος/ημέρα και θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις και με την αιματολογική ανοχή.

Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με αζαθειοπρίνη θα πρέπει να συνεχίζεται επ' αόριστον, ακόμα κι αν απαιτούνται μικρές μόνο δόσεις, λόγω του κινδύνου απόρριψης του μοσχεύματος.

Άλλες ενδείξεις

Γενικά, η αρχική δόση κυμαίνεται από 1 έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, και θα πρέπει να προσαρμόζεται, εντός αυτών των ορίων, ανάλογα με την κλινική απόκριση (η οποία μπορεί να μην είναι εμφανής για εβδομάδες ή μήνες) και την αιματολογική ανοχή.

Όταν η θεραπευτική απόκριση είναι εμφανής, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης συντήρησης, στη χαμηλότερη δυνατή όπου διατηρείται η δεδομένη θεραπευτική απόκριση. Αν δεν διαπιστωθεί καμία κλινική βελτίωση στην κατάσταση του ασθενούς εντός 3 μηνών, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής.

Η απαιτούμενη δόση συντήρησης μπορεί να κυμαίνεται από λιγότερο από 1 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα έως 3 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση για την οποία χορηγείται και την κλινική απόκριση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αιματολογικής ανοχής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μεταμοσχεύσεις

Η δοσολογία στα παιδιά είναι η ίδια με αυτήν για τους ενήλικες (βλέπε Παράγραφο 4.2 Ενήλικες – Μεταμοσχεύσεις).

Άλλες ενδείξεις

Η δοσολογία στα παιδιά είναι η ίδια με αυτήν για τους ενήλικες (βλέπε Παράγραφο 4.2 Ενήλικες – Άλλες ενδείξεις).

Υπέρβαρα παιδιά

Τα παιδιά που θεωρείται ότι είναι υπέρβαρα μπορεί να απαιτούν δόσεις στο ανώτερο άκρο της κλίμακας δόσεων και συνεπώς συνιστάται στενή παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία (βλ. Παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χορήγησης αζαθειοπρίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αν και τα διαθέσιμα στοιχεία δεν παρέχουν δεδομένα ότι η συχνότητα των παρενεργειών μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών είναι υψηλότερη από αυτή μεταξύ των άλλων ασθενών που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη, συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης εάν υπάρχει δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζαθειοπρίνης δεν έχουν μελετηθεί επισήμως σε νεφρική δυσλειτουργία, δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις. Επειδή η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε βραδύτερη αποβολή της αζαθειοπρίνης και των μεταβολιτών της, πρέπει να εξεταστεί η μείωση των αρχικών δόσεων σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της αζαθειοπρίνης δεν έχουν μελετηθεί επισήμως σε ηπατική δυσλειτουργία, δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες δοσολογικές συστάσεις. Επειδή η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε βραδύτερη αποβολή της αζαθειοπρίνης και των μεταβολιτών της, πρέπει να εξεταστεί η μείωση των αρχικών δόσεων σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δόση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με έλλειψη TPMT (μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης)

Ασθενείς με χαμηλή ή μηδενική ενεργότητα του ενζύμου S-μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας στην αζαθειοπρίνη από συμβατικές δόσεις αζαθειοπρίνης και γενικά απαιτούν σημαντική μείωση της δόσης. Η βέλτιστη δόση έναρξης για ασθενείς ομόζυγους ως προς την ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Οι περισσότεροι ετερόζυγοι ως προς την ανεπάρκεια ασθενείς μπορούν να ανέχονται τις συνιστώμενες δόσεις αζαθειοπρίνης, αλλά σε ορισμένους μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης. Υπάρχουν διαθέσιμες γονοτυπικές και φαινοτυπικές εξετάσεις TPMT (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Όταν αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης, όπως η αλλοπουρινόλη, χορηγούνται ταυτόχρονα με την αζαθειοπρίνη, είναι σημαντικό να χορηγείται μόνο το 25% της συνήθους δόσης αζαθειοπρίνης, καθώς η αλλοπουρινόλη μειώνει τον ρυθμό καταβολισμού της αζαθειοπρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με μετάλλαξη στο NUDT15

Ασθενείς με κληρονομούμενη μετάλλαξη στο γονίδιο NUDT15 είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας από την αζαθειοπρίνη (βλέπε 4.4). Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται γενικά μείωση της δόσης, ιδιαίτερα στους ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη (βλέπε 4.4). Γονδιακός έλεγχος για μετάλλαξη στο NUDT15 πριν την έναρξη της θεραπείας με αζαθειοπρίνη θα μπορούσε να εξεταστεί ως ενδεχόμενο. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται πολύ συχνός αιματολογικός έλεγχος.

Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

Η αζαθειοπρίνη μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή με άδειο στομάχι, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να τυποποιήσουν τη μέθοδο χορήγησης. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ναυτία όταν τους χορηγείται αζαθειοπρίνη για πρώτη φορά. Με την από του στόματος χορήγηση, η ναυτία φαίνεται να ανακουφίζεται με τη χορήγηση των δισκίων μετά από γεύματα. Ωστόσο, η χορήγηση δισκίων αζαθειοπρίνης μετά από γεύματα μπορεί να μειώσει την απορρόφηση από το στόμα, επομένως πρέπει να εξεταστεί η παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση με αυτόν τον τρόπο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η δόση δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5). Η αζαθειοπρίνη θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά την κατανάλωση γάλακτος ή γαλακτοκομικών προϊόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στην 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) θα πρέπει να ειδοποιεί τον συνταγογράφο για πιθανή υπερευαισθησία στην αζαθειοπρίνη.

Η θεραπεία με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE δεν πρέπει να ξεκινήσει σε γυναίκες ασθενείς που μπορεί να είναι έγκυες, ή που είναι πιθανό να μείνουν έγκυες χωρίς προσεκτική αξιολόγηση του

κινδύνου έναντι του οφέλους (βλέπε τις Ειδικές προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και την Γονιμότητα, Εγκυμοσύνη και θηλασμός).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ανοσοποίηση με χρήση εμβολίου ζωντανού οργανισμού μπορεί δυνητικά να προκαλέσει λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους ξενιστές. Ως εκ τούτου, συνιστάται στους ασθενείς να μην λαμβάνουν εμβόλια ζώντων οργανισμών για τουλάχιστον 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας με αζαθειοπρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και αζαθειοπρίνης δεν συνιστάται. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα και να αυξήσει την τοξικότητα της αζαθειοπρίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση

Υπάρχουν δυνητικοί κίνδυνοι κατά τη χρήση του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εάν ο ασθενής μπορεί να παρακολουθείται επαρκώς για τοξικές επιδράσεις σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να λαμβάνεται για την παρακολούθηση της αιματολογικής απόκρισης και τη μείωση της δοσολογίας συντήρησης στην ελάχιστη απαιτούμενη για κλινική ανταπόκριση.

Προτείνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων της θεραπείας, να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου των αιμοπεταλίων εβδομαδιαία ή πιο συχνά εάν χορηγείται υψηλή δόση ή εάν συνυπάρχει σοβαρή νεφρική ή/και ηπατική διαταραχή. Η συχνότητα της γενικής εξέτασης αίματος μπορεί να μειωθεί αργότερα στη θεραπεία, αλλά συνιστάται να επαναλαμβάνεται μηνιαία ή τουλάχιστον ανά διαστήματα που δεν υπερβαίνουν τους 3 μήνες.

Κατά τα πρώτα σημεία μη φυσιολογικής πτώσης στις μετρήσεις του αίματος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως καθώς τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια μπορεί να συνεχίσουν να μειώνονται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης, απροσδόκητου μώλωπα ή αιμορραγίας ή άλλης εκδήλωσης καταστολής του μυελού των οστών. Η καταστολή του μυελού των οστών είναι αναστρέψιμη εάν η θεραπεία με αζαθειοπρίνη διακοπεί εγκαίρως.

Η αζαθειοπρίνη είναι ηπατοτοξική και οι λειτουργίες του ήπατος θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πιο συχνή παρακολούθηση μπορεί να είναι ενδεδειγμένη σε άτομα με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή άτομα που λαμβάνουν άλλη δυνητικά ηπατοτοξική θεραπεία. Ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει οδηγίες να σταματήσει αμέσως τη λήψη αζαθειοπρίνης ένα εμφανιστεί ίκτερος.

Υπάρχουν άτομα με κληρονομική ανεπάρκεια του ενζύμου μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) που μπορεί να εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στη μυελοκατασταλτική δράση του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE και να είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη ταχείας καταστολής του μυελού των οστών μετά την έναρξη της θεραπείας με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE.

Το πρόβλημα αυτό θα μπορούσε να επιδεινωθεί με τη συγχορήγηση του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE με φάρμακα που αναστέλλουν την TPMT, όπως η ολσαλαζίνη, η μεσαλαζίνη ή η σουλφασαλαζίνη. Επίσης, έχει αναφερθεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης δραστηριότητας της TPMT και την εμφάνιση δευτερογενών λευχαιμιών και μυελοδυσπλασίας σε άτομα που λαμβάνουν 6-μερκαπτοπουρίνη (ο ενεργός μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης) σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.8.) Ορισμένα εργαστήρια πραγματοποιούν εξετάσεις για ανεπάρκεια TPMT, αν και με αυτές οι εξετάσεις δεν έχει αποδειχθεί ότι εντοπίζονται όλοι οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας. Επομένως εξακολουθεί να απαιτείται στενή παρακολούθηση των μετρήσεων του αίματος. Η δόση της αζαθειοπρίνης μπορεί να χρειάζεται να μειωθεί όταν αυτός ο παράγοντας συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η πρωτογενής ή δευτερογενής τοξικότητα είναι η μυελοκαταστολή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπερευαισθησία

Σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι έχουν προηγουμένως παρουσιάσει αντίδραση υπερευαισθησίας στη 6-μερκαπτοπουρίνη δεν θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν το πρόδρομο φάρμακό της, την αζαθειοπρίνη και αντίστροφα, εκτός εάν ο ασθενής έχει επιβεβαιωμένη με αλλεργιολογικές εξετάσεις υπερευαισθησία στο ένα φάρμακο και όχι στο άλλο.

Ασθενείς με μετάλλαξη στο NUDT15

Ασθενείς με κληρονομούμενη μετάλλαξη στο γονίδιο NUDT15 είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής τοξικότητας από την αζαθειοπρίνη όπως πρώιμη λευκοπενία και αλωπεκία, με τις συνήθεις δόσεις θεραπείας με θειοπουρίνες. Συνήθως απαιτείται μείωση της δόσης, ιδιαίτερα στους ομοζυγώτες (βλέπε παράγραφο 4.2). Η συχνότητα του NUDT15 c.415C>T έχει μια διακύμανση μεταξύ των φυλών με περίπου 10% στους κατοίκους της Ανατολικής Ασίας, 4% στους Λατίνους, 0,2% στους Ευρωπαίους και 0% στους Αφρικανούς. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται πολύ συχνός αιματολογικός έλεγχος.

Αντισυλληπτικά μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE καθώς και έως τρεις μήνες μετά τη διακοπή της.

Νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της αρχικής δόσης σε αυτούς τους ασθενείς και η αιματολογική ανταπόκριση θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σύνδρομο Lesch-Nyhan

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η χορήγηση AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE δεν είναι ωφέλιμη στους ασθενείς με ανεπάρκεια υποξανθίνης-γουανίνης-φωσφοριβοζυλοτρανσφεράσης (σύνδρομο Lesch-Nyhan). Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τον παθολογικό μεταβολισμό σε αυτούς τους ασθενείς, δεν προτείνεται σε αυτούς τους ασθενείς να χορηγείται AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE.

Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση/ικανότητα καρκινογένεσης

Μεταλλαξιγένεση

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς και των δύο φύλων που λαμβάνουν AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Είναι δύσκολο να αξιολογηθεί ο ρόλος του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE στην ανάπτυξη αυτών των ανωμαλιών.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι οποίες εξαφανίζονται με το χρόνο, έχουν καταδειχθεί σε λεμφοκύτταρα των απογόνων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Εκτός από εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς ενδείξεις ανωμαλιών στους απογόνους των ασθενών που έλαβαν αζαθειοπρίνη (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η αζαθειοπρίνη και το μεγάλο μήκος υπερίωδες φως έχει δείχθει ότι έχουν συνεργιστική κλαστογόνο επίδραση στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αζαθειοπρίνη για μία σειρά διαταραχών.

Καρκινογένεση

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης και της θεραπείας με αζαθειοπρίνη είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και άλλων κακοηθειών, ειδικότερα κακοήθειες του δέρματος (μελάνωμα και μη-μελάνωμα), σαρκώματα (Kaposi και non-Kaposi) και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας in situ. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με το βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής. Έχει αναφερθεί ότι η διακοπή της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να συνδεθεί με τη μερική ύφεση των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών.

Κατά συνέπεια, η θεραπευτική αγωγή που περιέχει πολλαπλά ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένων των θειοπουρινών) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, μερικές από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Ένας συνδυασμός πολλαπλών ανοσοκατασταλτικών

φαρμάκων, που χορηγούνται ταυτόχρονα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ιό Epstein-Barr (EBV).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες μπορεί να είναι σε κίνδυνο υπέρ-καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος, επομένως μία τέτοια θεραπεία θα πρέπει να διατηρείται στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο.

Όπως συμβαίνει συνήθως για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, η έκθεση στο φως του ήλιου και την UV ακτινοβολία πρέπει να είναι περιορισμένη και οι ασθενείς πρέπει να φορούν προστατευτικό ιματισμό και να χρησιμοποιούν αντηλιακά με υψηλό δείκτη προστασίας.

Έχουν ληφθεί αναφορές του ηπατοσπληνικού λεμφώματος T-κυττάρων όταν η αζαθειοπρίνη χρησιμοποιείται μόνη ή σε συνδυασμό με αντι-TNF παράγοντες ή άλλα ανοσοκατασταλτικά. Παρόλο που οι περισσότερες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εμφανίστηκαν στον πληθυσμό με φλεγμονώδη νόσο το εντέρου (inflammatory bowel disease, IBD), έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις εκτός αυτού του πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο (Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων)

Το Αιμοφαγοκυτταρικό Σύνδρομο είναι μια γνωστή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με αυτοάνοσες καταστάσεις, ιδιαίτερα με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (inflammatory bowel disease, IBD), και θα μπορούσε ενδεχομένως να αυξάνεται η ευαισθησία για την ανάπτυξη του συνδρόμου με τη χρήση της αζαθειοπρίνης. Εάν εμφανιστεί ή υπάρχει υπόνοια Αιμοφαγοκυτταρικού Συνδρόμου, η αξιολόγηση και η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσουν το συντομότερο δυνατόν και η χορήγηση αζαθειοπρίνης θα πρέπει να διακόπτεται. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στα συμπτώματα λοίμωξης από ιούς όπως ο EBV και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), καθώς αυτά αποτελούν γνωστούς παράγοντες ενεργοποίησης του Αιμοφαγοκυτταρικού Συνδρόμου.

Λοίμωξη από τον ιό Ανεμοβλογιάς/ έρπητα ζωστήρα (βλέπε παράγραφο 4.8)

Η λοίμωξη από τον ιό varicella zoster (VZV ιός της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα) μπορεί να γίνει σοβαρή κατά τη διάρκεια χορήγησης ανοσοκατασταλτικών. Προσοχή πρέπει να δοθεί ειδικά όσον αφορά τα εξής:

Πριν αρχίσει η χορήγηση των ανοσοκατασταλτικών, ο θεράπων ιατρός πρέπει να ελέγξει εάν ο ασθενής έχει ιστορικό VZV. Ο ορολογικός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος στον καθορισμό προηγούμενης έκθεσης. Οι ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό έκθεσης στον ιό πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με τα άτομα που νοσούν από ανεμοβλογιά ή έρπητα ζωστήρα. Εάν ο ασθενής εκτεθεί σε VZV, μεγάλη προσοχή πρέπει να ληφθεί ώστε να μη νοσήσει ο ασθενής από ανεμοβλογιά ή από έρπητα ζωστήρα, και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παθητικής ανοσοποίησης του ασθενούς με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης varicella-zoster (VZIG).

Εάν ο ασθενής μολυνθεί από VZV, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα, τα οποία μπορούν να περιλαμβάνουν αντι-ϊκή θεραπεία και υποστηρικτική αγωγή.

Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Η PML, μια ευκαιριακή λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό JC, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται κατά το πρώτο σημείο ή συμπτώματα που υποδηλώνουν την PML και να πραγματοποιείται κατάλληλη αξιολόγηση για τη διενέργεια της διάγνωσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.8)

Οι φορείς της ηπατίτιδας Β (οι οποίοι ορίζονται ως ασθενείς θετικοί για επιφανειακό αντιγόνο [HBsAg] της ηπατίτιδας Β για περισσότερο από έξι μήνες), ή οι ασθενείς με τεκμηριωμένη παρελθούσα λοίμωξη από HBV, οι οποίοι λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανενεργοποίησης της αντιγραφής του HBV, με ασυμπτωματικές αυξήσεις του DNA του HBV και των επιπέδων ALT στον ορό. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τοπικών οδηγιών συμπεριλαμβανομένης της προφυλακτικής θεραπείας με από του στόματος αντι-HBV παράγοντες.

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν η αζαθειοπρίνη χορηγείται ταυτόχρονα με παράγοντες νευρομυϊκής δράσης, όπως η τουβοκουραρίνη ή η ηλεκτρουλοχολίνη. Μπορεί επίσης να ενισχύσει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από αποπολωτικούς παράγοντες όπως η ηλεκτρουλοχολίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ενημερώσουν τον αναισθησιολόγο σχετικά με τη λήψη αζαθειοπρίνης πριν από χειρουργική επέμβαση.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τροφή, γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα

Η χορήγηση αζαθειοπρίνης με τροφή μπορεί να μειώσει ελαφρώς τη συστηματική έκθεση αλλά αυτή μείωση είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, η αζαθειοπρίνη μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή με άδειο στομάχι, αλλά οι ασθενείς πρέπει να τυποποιούν τη μέθοδο χορήγησης. Η δόση δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα, καθώς περιέχουν οξειδάση της ξανθίνης, ένα ένζυμο που μεταβολίζει τη 6-μερκαπτοπουρίνη και συνεπώς μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Εμβόλια

Η ανοσοκατασταλτική δράση της αζαθειοπρίνης μπορεί να οδηγήσει σε μια άτυπη και δυνητικά επιβλαβή απόκριση σε ζώντα εμβόλια. Επομένως, συνιστάται οι ασθενείς να μην λαμβάνουν ζώντα εμβόλια μέχρι τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας τους με αζαθειοπρίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μειωμένη απόκριση σε απονεκρωμένα εμβόλια είναι πιθανή και έχει παρατηρηθεί μια τέτοια αντίδραση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό αζαθειοπρίνης και κορτικοστεροειδών.

Μία μικρή κλινική μελέτη έδειξε ότι οι τυποποιημένες θεραπευτικές δόσεις αζαθειοπρίνης δεν επηρεάζουν αρνητικά την ανταπόκριση στο πολυδύναμο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο, όπως εκτιμάται με βάση τη μέση συγκέντρωση αντι-καψιδιακών ειδικών αντισωμάτων.

Επίδραση συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην αζαθειοπρίνη

Ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη αναστέλλει το ένζυμο αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH), οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή ενεργών νουκλεοτιδίων 6-θειογουανίνης. Έχει αναφερθεί σοβαρή μυελοκαταστολή έπειτα από συγχωρήγηση αζαθειοπρίνης και ριμπαβιρίνης. Επομένως, η συγχωρήγηση δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Κυτταροστατικοί / μυελοκατασταλτικοί παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.4)

Όπου είναι δυνατόν, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση κυτταροστατικών παραγόντων ή φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να έχουν μυελοκατασταλτική δράση, όπως η πενικιλλαμίνη. Υπάρχουν αντικρουόμενες κλινικές αναφορές αλληλεπιδράσεων, με αποτέλεσμα σοβαρές αιματολογικές ανωμαλίες, μεταξύ της αζαθειοπρίνης και της συν-τριμοξαζόλης.

Υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων που υποδηλώνουν ότι αιματολογικές ανωμαλίες μπορεί να αναπτυχθούν λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης αζαθειοπρίνης και αναστολέων ACE.

Έχει προταθεί ότι η σιμετιδίνη και η ινδομεθακίνη μπορεί να έχουν μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα που μπορεί να ενισχυθούν με ταυτόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης.

Αλλοπουρινόλη/οξυπουρινόλη/θειοπουρινόλη και άλλοι αναστολείς της οξειδάσης της ξανθινοξειδάσης
Η δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης αναστέλλεται από την αλλοπουρινόλη, την οξυπουρινόλη και τη θειοπουρινόλη, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μετατροπή του βιολογικώς δραστικού 6-θειοϊνσινικού οξέος στο βιολογικά ανενεργό 6-θειουρικό οξύ.

Όταν η αλλοπουρινόλη, η οξυπουρινόλη ή/και η θειοπουρινόλη χορηγούνται ταυτόχρονα με 6-μερκαπτοπουρίνη ή αζαθειοπρίνη, η δόση της 6-μερκαπτοπουρίνης και της αζαθειοπρίνης θα πρέπει να μειώνεται στο 25% της αρχικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Με βάση μη κλινικά δεδομένα, άλλοι αναστολείς της ξανθινοξειδάσης, όπως η φεβουξοστάτη, ενδέχεται να παρατείνουν τη δραστηριότητα της αζαθειοπρίνης επιφέροντας πιθανώς αυξημένη καταστολή του μυελού των οστών. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται, καθώς τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τον καθορισμό μιας κατάλληλης μείωσης της δόσης της αζαθειοπρίνης.

Αμινοσαλικυλικό οξύ

Υπάρχουν *in vitro* και *in vivo* αποδείξεις ότι τα παράγωγα του αμινοσαλικυλικού οξέος (π.χ. ολσαλαζίνη, μεσαλαζίνη ή σουλφασαλαζίνη) αναστέλλουν το ένζυμο TPMT. Συνεπώς, ενδέχεται να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χαμηλότερων δόσεων αζαθειοπρίνης όταν χορηγείται ταυτόχρονα με παράγωγα αμινοσαλικυλικού οξέος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη (20 mg/m² από του στόματος) αύξησε το AUC της 6-μερκαπτοπουρίνης κατά περίπου 31% και η μεθοτρεξάτη (2 ή 5 g/m² ενδοφλέβια) αύξησε το AUC της 6-μερκαπτοπουρίνης κατά 69 και 93 % αντίστοιχα.

Infliximab

Έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ της αζαθειοπρίνης και της infliximab. Οι ασθενείς που έλαβαν συνεχιζόμενη αζαθειοπρίνη παρουσίασαν παροδικές αυξήσεις των επιπέδων 6-TGN (νουκλεοτίδιο 6-θειογουανίνης, ενεργός μεταβολίτης της αζαθειοπρίνης) και μείωση του μέσου αριθμού λευκοκυττάρων στις αρχικές εβδομάδες μετά την έγχυση infliximab, η οποία επέστρεψε σε προηγούμενα επίπεδα μετά από 3 μήνες.

Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού

Υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι η αζαθειοπρίνη ανταγωνίζεται τη δράση των μη αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών, όπως το κουράριο, η d-τουβοκουραρίνη και το πανκουρόνιο. Τα πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η αζαθειοπρίνη αντιστρέφει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που παράγεται από την d-τουβοκουραρίνη, και δείχνει ότι η αζαθειοπρίνη ενισχύει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που παράγεται από την ηλεκτρολοχολίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της αζαθειοπρίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιπηκτικά

Αναστολή της αντιπηκτικής δράσης της βαρφαρίνης και της ασενοκουμαρόλης έχει αναφερθεί όταν συγχορηγείται με αζαθειοπρίνη. επομένως μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις του αντιπηκτικού. Συνιστάται οι δοκιμασίες πήξης να παρακολουθούνται στενά όταν τα αντιπηκτικά χορηγούνται ταυτόχρονα με την αζαθειοπρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Η επίδραση της θεραπείας με αζαθειοπρίνη στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν είναι γνωστή.

Κύηση

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σημαντική διαπλακουντιακή και διαμνιοτική μετάδοση της αζαθειοπρίνης και των μεταβολιτών της από τη μητέρα στο έμβρυο.

Η αζαθειοπρίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που είναι έγκυες ή ενδέχεται να μείνουν έγκυες στο εγγύς μέλλον χωρίς προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου έναντι του οφέλους.

Τα αποδεικτικά στοιχεία για την τερατογένεση της αζαθειοπρίνης στον άνθρωπο είναι διφορούμενα. Όπως σε κάθε κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται όταν κάποιος από τους δύο συντρόφους λαμβάνει AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE.

Μεταλλαξιγένεση

Χρωμοσωμικές Μεταλλάξεις Χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που εξαφανίζονται με το χρόνο, έχουν καταδειχθεί στα λεμφοκύτταρα των απογόνων των ασθενών που έλαβαν AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Εκτός από εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, κανένα προφανές στοιχείο φυσικής δυσμορφίας δεν έχει παρατηρηθεί σε απόγονο ασθενών που έχει λάβει θεραπεία με αζαθειοπρίνη. Η αζαθειοπρίνη και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία φαίνεται να έχουν συνεργική δράση των μεταλλαξογόνων επιδράσεων στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης μετά από έκθεση της μητέρας στην αζαθειοπρίνη, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Υπάρχουν επίσης αναφορές αυτόματης αποβολής μετά από έκθεση οποιουδήποτε από τους δύο γονείς στην αζαθειοπρίνη.

Έχουν αναφερθεί λευκοπενία ή / και θρομβοπενία σε ποσοστό νεογνών των οποίων οι μητέρες έλαβαν αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται αύξηση στην αιματολογική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να χορηγείται αζαθειοπρίνη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Η 6-μερκαπτοπουρίνη έχει εντοπιστεί στο πρωτόγαλα και στο μητρικό γάλα των γυναικών που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE δεν έχει καμιά γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Για αυτό το προϊόν δεν υπάρχει καμία σύγχρονη κλινική τεκμηρίωση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποστήριξη για τον καθορισμό της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα μπορούν να ποικίλουν στην επίπτωσή τους ανάλογα με την ένδειξη. Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: Πολύ συχνά, 1/10 συχνά, $\geq 1/100$ και $< 1/10$ ασυνήθως, $\geq 1/1000$ και $< 1/100$ σπάνια, $\geq 1/10000$ και $< 1/1000$; πολύ σπάνια, $< 1/10000$.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις:

Ασθενείς με μεταμόσχευση που λαμβάνουν AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Πολύ συχνά : Λοιμώξεις προερχόμενες από ιούς, μύκητες, και βακτήρια.

Άλλες ενδείξεις.

Ασυνήθης: Λοιμώξεις προερχόμενες από ιούς, μύκητες, και βακτήρια

Οι ασθενείς που λαμβάνουν AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά, ιδιαίτερα κορτικοστεροειδή, έχουν παρουσιάσει αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις προερχόμενες από ιούς, μύκητες, και βακτήρια συμπεριλαμβανομένης της βαριάς μορφής ή άτυπης λοίμωξης με ανεμευλογιά, έρπη ζωστήρα και άλλων λοιμογόνων παραγόντων.

Καλοήγη και κακοήγη νεοπλασματα (συμπεριλαμβανομένων των κύστεων και πολυπόδων)

Σπάνια: Νεοπλάσματα συμπεριλαμβανομένων των non-Hodgkin λεμφωμάτων, των καρκίνων δέρματος (μελάνωμα και μη-μελάνωμα), των σαρκωμάτων (Kaposi και non-Kaposi) και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, των οξέων μυελογενών λευχαιμιών και των μυελοδυσπλασιών.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης non-Hodgkin λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικότερα κακοήθειες δέρματος (μελάνωμα και μη-μελάνωμα), σαρκώματα, (Kaposi και non-Kaposi) και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, αυξάνεται στους ασθενείς που λαμβάνουν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδιαίτερα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν επιθετική θεραπεία και η οποία θα πρέπει να διατηρείται στα χαμηλότερα αποτελεσματικά επίπεδα. Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης non-Hodgkin λεμφωμάτων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έναντι του γενικού πληθυσμού φαίνεται να σχετίζεται τουλάχιστον εν μέρει με την ίδια την ασθένεια.

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές οξέων μυελοειδών λευχαιμιών και μυελοδυσπλασιών (μερικά σε συνδυασμό με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες).

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: Καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, λευκοπενία.

Συχνές: Θρομβοκυτοπενία.

Ασυνήθης: Αναιμία.

Σπάνιες: Ακοκκιοκυτταραιμία, παγκυτταροπενία, απλαστική αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, υποπλασία ερυθράς σειράς.

Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE μπορεί να συσχετισθεί με μια δοσο-εξαρτώμενη, γενικά αντιστρέψιμη, καταστολή της λειτουργίας του μυελού των οστών, που εκδηλώνεται πολύ συχνά ως λευκοπενία, αλλά και μερικές φορές ως αναιμία και θρομβοκυτοπενία, και σπάνια ως ακοκκιοκυτταραιμία, παγκυτταροπενία, και απλαστική αναιμία. Η καταστολή αυτή του μυελού των οστών συμβαίνει ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιάθεση σε μυελοτοξικότητα, όπως εκείνοι με ανεπάρκεια TPMT και νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και στους ασθενείς που παραλείπουν να μειώσουν τη δόση AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE κατά λήψη της ταυτόχρονης θεραπείας με αλλοπουρινόλη.

Αναστρέψιμες, δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στο μέσο όγκο ερυθρών (MCV-mean corpuscular volume) και την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχουν συσχετισθεί με τη θεραπεία με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Μεγαλοβλαστικές αλλαγές στο μυελό των οστών έχουν παρατηρηθεί επίσης, αλλά η βαριάς μορφής μεγαλοβλαστική αναιμία και η υποπλασία της ερυθράς σειράς είναι σπάνιες.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνιες: Αντιστρέψιμη πνευμονίτιδα.

Η αντιστρέψιμη πνευμονίτιδα έχει περιγραφεί πολύ σπάνια.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Ασυνήθης: Παγκρεατίτιδα

Σπάνιες: κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα και διάτρηση εντέρου αναφερόμενες στον πληθυσμό που υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση, σοβαρή διάρροια στον πληθυσμό που έπασχε από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Μια μειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ναυτία με την πρώτη χορήγηση AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE, που φαίνεται να βελτιώνεται με τη λήψη των ταμπλετών μετά από τα γεύματα.

Σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της κολίτιδας, της εκκολπωματίτιδας και της διάτρησης εντέρου έχουν περιγραφεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Εντούτοις, η αιτιολογία δεν είναι καθορισμένη σαφώς και μπορεί να σχετίζεται με τη χορήγηση κορτικοστεροΐδων σε υψηλές δόσεις.

Σοβαρή διάρροια, που επαναλαμβάνεται στην επαναχορήγηση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE για Ιδιοπαθής Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου. Η πιθανότητα ότι η επιδείνωση των συμπτωμάτων μπορεί να σχετίζεται με το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη θεραπεία τέτοιων ασθενών.

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Υπάρχουν δυσκολίες στη συσχέτιση της παγκρεατίτιδας με τη λήψη του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE, αν και με την επαναχορήγηση επιβεβαιώθηκε μια συσχέτιση με το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE σε κάποιες περιπτώσεις.

Ηπατο-χολικές διαταραχές

Ασυνήθης: Χολόσταση και διαταραχές των λειτουργικών εξετάσεων του ήπατος.

Σπάνιες: Απειλητική για τη ζωή ηπατική βλάβη.

Χολόσταση και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας έχουν αναφερθεί περιστασιακά σε συνδυασμό με τη θεραπεία με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE και είναι συνήθως αντιστρέψιμα με τη διακοπή της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συνδεθεί με τα συμπτώματα μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας (δείτε τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας).

Η σπάνια, αλλά απειλητική για τη ζωή ηπατική βλάβη που συνδέεται με τη χρόνια χορήγηση αζαθειοπρίνης έχει περιγραφεί πρώτιστα στους ασθενείς μεταμόσχευσης. Τα ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν τη διάταση των ηπατικών κολποειδών, την ηπατική πελίωση, την ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσο και την οξώδη αναγεννητική υπερπλασία. Σε μερικές περιπτώσεις η η διακοπή της αζαθειοπρίνης έχει αποτέλεσμα είτε μια προσωρινή είτε μόνιμη βελτίωση στην ιστολογία και στη συμπτωματολογία του ήπατος.

Δέρμα και υποδόριες διαταραχές

Σπάνια: Αλωπεκία, φωτοευαισθησία.

Η τριχόπτωση έχει περιγραφεί σε διάφορες περιπτώσεις στους ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Η συσχέτιση αλωπεκίας και αζαθειοπρίνης παραμένει μη επιβεβαιωμένη. Σε άλλες περιπτώσεις η κατάσταση βελτιώθηκε αυτόματα, παρά τη συνέχιση της αγωγής.

Μη γνωστές: Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερματοπάθεια (Σύνδρομο Sweet)

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Ασυνήθης: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο stevens-Johnson και νεκρωτική τοξική επιδερμόλυση.

Διάφορα διακριτά κλινικά σύνδρομα, που φαίνεται να είναι ιδιοσυγκρασιακές εκδηλώσεις υπερευαισθησίας, έχουν περιγραφεί περιστασιακά μετά από χορήγηση AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αίσθημα γενικής δυσφορίας, ίλιγγο, ναυτία, εμετό, διάρροια, πυρετό, ακαμψίες, εξάνθημα, ερυθρότητα, οξώδες ερύθημα, αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, υπόταση, νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και χολόσταση (δείτε τις ηπατοχολικές αναταραχές).

Σε πολλές περιπτώσεις, η επαναχορήγηση έχει επιβεβαιώσει τη συσχέτιση με το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE. Άμεση διακοπή του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE

και υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος όπου απαιτείται έχει οδηγήσει στην αποκατάσταση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Άλλη σημαντική υποκείμενη παθολογία έχει συσχετισθεί με πολύ σπάνιες αναφορές θανάτου. Μετά από μια αντίδραση υπερευαισθησίας στο AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE, η αναγκαιότητα για συνέχιση της χορήγησης του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και σε ατομική βάση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Οι ανεξήγητες λοιμώξεις, έλκη τραχήλου, αιμορραγίες και μώλωπες είναι τα κύρια σημεία της υπερβολικής δόσης με AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE και του αποτελέσματος από την καταστολή του μυελού των οστών που μπορεί να είναι μέγιστη μετά από 9 έως 14 ημέρες. Αυτά τα σημεία είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν μετά από τη χρόνια υπερβολική δόση, παρά μετά από μια εφάπαξ οξεία υπερ-δοσολογία.

Έχει περιγραφεί μία περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας με 7.500 mg αζαθειοπρίνης σε ένα ανασθενή. Οι οξείες τοξικές επιδράσεις ήταν: ναυτία, έμετος, διάρροια, ελαφρά λευκοπενία, ήπιες ηπατικές διαταραχές. Η ανάρρωση ήταν χωρίς επιπλοκές.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο. Πλύση στομάχου έχει εφαρμοσθεί. Η αζαθειοπρίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, αν και η θεραπευτική αξία της δεν είναι γνωστή.

Απαιτείται συνεχής έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου και του αιματολογικού ελέγχου, που επιτρέπει την άμεση αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που τυχόν παρουσιάζονται.

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

Η αζαθειοπρίνη είναι ένα ιμιδαζολικό παράγωγο της 6-μερκαπτοπουρίνης (6MP). Το ανοσοκατασταλτικό αζαθειοπρίνη μετατρέπεται *in vivo* προς 6MP και μια μεθυλνιτροϊμιδαζολική υποομάδα. Η 6MP διαπερνά ταχύτατα τις κυτταρικές μεμβράνες και μετατρέπεται μέσα στο κύτταρο σε μια σειρά θειοανalogων πουρινών., οι οποίες περιλαμβάνουν το ενεργό νουκλεοτίδιο , το θειοϊνωσητικό οξύ. Ο ρυθμός μετατροπής είναι διαφορετικός σε κάθε άτομο. Τα νουκλεοτίδια δεν περνούν την κυτταρική μεμβράνη και επομένως δεν κυκλοφορούν στα υγρά του σώματος. Άσχετα από το αν χορηγείται ως 6MP ή ως αζαθειοπρίνη που θα μετατραπεί σε 6MP, η 6MP μετατρέπεται σε μη ενεργό οξειδωμένο μεταβολίτη το θειουρικό οξύ. Η οξείδωση αυτή προκαλείται από την οξειδάση της ξανθίνης, η δράση της οποίας αναστέλεται από την αλλοπουρινόλη. Η δράση του άλλου παραγώγου, του μεθυλνιτροϊμιδαζολίου δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. . ωστόσο, σε κάποια συστήματα φαίνεται ότι τροποποιεί τη δράση της αζαθειοπρίνης σε σύγκριση με της 6MP. Η μέτρηση επιπέδων της αζαθειοπρίνης είτε της 6MP στο αίμα δεν έχει καμία προγνωστική αξία σε σχέση με την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα αυτών των ουσιών.

Ενώ ο ακριβής τρόπος δράσης παραμένει προς διευκρίνιση, ορισμένοι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν:

1. Η απελευθέρωση της 6-MP που δρα ως αντιμεταβολίτης πουρίνης.
2. Η πιθανή δέσμευση ομάδων-SH με αλκυλίωση.
3. Η αναστολή πολλών οδών στη βιοσύνθεση των νουκλεϊνικών οξέων, αποτρέποντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που εμπλέκονται στον καθορισμό και στην ενίσχυση της ανοσοαπόκρισης.
4. Βλάβη στο DNA μέσω της ενσωμάτωσης των θειο-αναλόγων πουρίνης.

Λόγω των ανωτέρω μηχανισμών, το θεραπευτικό αποτέλεσμα του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE μπορεί να γίνει εμφανές μόνο μετά από αρκετές εβδομάδες ή μήνες θεραπείας.

Το AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE φαίνεται να απορροφάται καλά από την ανώτερη γαστρεντερική οδό.

Μελέτες σε ποντίκια με [^{35}S]-αζαθειοπρίνη δεν έδειξαν ασυνήθιστα μεγάλη συγκέντρωση σε οποιονδήποτε συγκεκριμένο ιστό, και υπήρχε πολύ μικρή καθήλωση [^{35}S] στον εγκέφαλο. Τα επίπεδα πλάσματος της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης δεν συσχετίζονται με τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή τοξικότητα του AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE.

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.

Έλλειψη του ενζύμου αυτού συνδέεται με ανθεκτικότητα. Ως νουκλεοτίδιο, η 6-μερκαπτοπουρίνη ασκεί ανασταλτική δράση στην εκ νέου βιοσύνθεση πουρινών. Η φωσφοριβοσυλοπυροφωσφορική αμινοτρανσφεράση δυνατόν να ανασταλεί ή να ενσωματωθεί το DNA. 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 1 ώρα περίπου. Η συγκέντρωση της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα είναι περίπου 18 mg/ml. Η βιοδιαθεσιμότητα της 6-μερκαπτοπουρίνης μετά την από του στόματος χορήγηση αζαθειοπρίνης είναι περίπου 38% εκείνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αζαθειοπρίνης. Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημιζωής της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης είναι περίπου 10 λεπτά. Η ουραιμία δεν έχει εμφανή επίδραση επί του χρόνου ημιζωής. Η αζαθειοπρίνη και η 6-μερκαπτοπουρίνη δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 30%. Μετά από 4 ώρες, η συγκέντρωση της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης στο πλάσμα είναι δύο φορές υψηλότερη από ότι στα κύτταρα του αίματος. Μετά 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.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αζαθειοπρίνη απορροφάται καλά κατά την από του στόματος χορήγηση. Μετά από χορήγηση από του στόματος [^{35}S]-αζαθειοπρίνης, η μέγιστη η ραδιενέργος δράση στο πλάσμα εμφανίζεται σε 1-2 ώρες από τη λήψη και διασπάται με χρόνο ημιζωής 4-6 ώρες. Αυτή, ωστόσο, δεν είναι μια εκτίμηση του χρόνου ημίσειας ζωής της ίδιας της αζαθειοπρίνης, αλλά αντικατοπτρίζει την εξάλειψη από το πλάσμα τόσο της αζαθειοπρίνης όσο και των μεταβολιτών που περιέχουν το [^{35}S] του φαρμάκου.

Ως συνέπεια του γρήγορου και εκτεταμένου μεταβολισμού της αζαθειοπρίνης, μόνο ένα κλάσμα της ραδιενέργειας μετράται στο πλάσμα και αποτελείται από φάρμακο που δεν έχει μεταβολιστεί. Μελέτες στις οποίες η συγκέντρωση στο πλάσμα της αζαθειοπρίνης και της 6MP έχουν προσδιοριστεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αζαθειοπρίνης, υπολογίζουν το μέσο χρόνο ημίσειας

ζωής για την αζαθειοπρίνη στο πλάσμα μεταξύ 6-28 λεπτών και το μέσο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα για την 6-MP να είναι μεταξύ 38-114 λεπτών μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου.

Η αζαθειοπρίνη απεκκρίνεται κυρίως ως 6-θειουρικό ουρικό οξύ στα ούρα.

Η 1-μεθυλ-4-νιτρο-5-θειοϊμιδαζόλη έχει ανιχνευθεί να αποβάλλεται στα ούρα σε μικρότερη ποσότητα. Αυτό υποδεικνύει ότι, αντί να διασπάται αποκλειστικά η αζαθειοπρίνη με νουκλεοφιλική προσβολή στη θέση 5 του δακτυλίου νιτροϊμιδαζόλης, μετατρέπεται και σε 6-MP και 1-μεθυλ-4-νιτρο-5- (S-γλουθειονυλ)-ιμιδαζόλη. Μια μικρή αναλογία του φαρμάκου μπορεί να διασπαστεί μεταξύ του ατόμου S και του δακτυλίου πουρίνης. Μόνο μια μικρή ποσότητα της χορηγούμενης δόσης αζαθειοπρίνης απεκκρίνεται χωρίς να μεταβολιστεί στα ούρα.

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

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημιζωής της αζαθειοπρίνης και της 6-μερκαπτοπουρίνης είναι περίπου 10 λεπτά. Η ουραιμία δεν έχει εμφανή επίδραση επί του χρόνου ημιζωής.

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τερατογένεση

Μελέτες σε εγκύους αρουραίους, ποντικούς και κουνέλια που χορηγήθηκε αζαθειοπρίνη σε δόσεις από 5 έως 15 mg / kg σωματικού βάρους / ημέρα κατά την περίοδο της οργανογένεσης έχουν δείξει διάφορους βαθμούς εμβρυϊκών ανωμαλιών.

Η τερατογένεση ήταν εμφανής σε κουνέλια στα οποία γινόταν χορήγηση 10mg / kg βάρους σώματος / ημέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο πατάτας, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη K25, μαγνήσιο στεατικό, διοξείδιο του πυριτίου κολλοειδές

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 25^{\circ}\text{C}$).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Το σκεύασμα AZATHIOPRINE/PHARMACHEMIE διατίθεται σε συσκευασία των 30 ή 100 δισκίων σε κυψέλες (blisters) PVC/Alu.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CHEMIPHARM Σ. Γ. ΝΤΕΤΣΑΒΕΣ & ΣΙΑ Ε.Ε.

Καποδιστρίου 42, 10432 Αθήνα,

Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 52 24 115

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

111612 / 18 / 20-02-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13/2/1991

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6/2/2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ