

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Immunoprin, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę z wytłoczonym napisem „AZA”, linią podziału oraz symbolem „50” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azatiopryna jest wskazana w leczeniu immunosupresyjnym, jako lek uzupełniający w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, które stanowią podstawę schematu leczenia (podstawowymi lekami immunosupresyjnymi).

Azatiopryna jest wskazana w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w celu zapobiegania odrzucaniu przeszczepionego narządu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, płuc lub trzustki.

Azatiopryna jest wskazana w monoterapii albo w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz metodami leczenia w ciężkich przypadkach wymienionych niżej chorób u pacjentów, którzy nie tolerują steroidów albo są uzależnieni od steroidów i u których odpowiedź na leczenie jest nieodpowiednia, mimo podawania dużych dawek steroidów:

- ciężkie czynne reumatoidalne zapalenie stawów, w których mniej toksyczne leki (leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby [ang. disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs]) nie są skuteczne;
- ciężka lub umiarkowanie ciężka zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- toczeń rumieniowaty układowy;
- zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*);
- autoimmunologiczne przewlekłe czynne zapalenie wątroby;
- guzkowe zapalenie tętnic;
- oporna na leczenie niedokrwistość autoimmunohemolityczna (z przeciwciałami typu ciepłego);
- oporna na leczenie przewlekła samoistna plamica małopłytkowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletkę należy przyjmować popijając co najmniej jedną szklanką płynu (200 ml).

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków.

Przeszczepienie narządów

W zależności od wybranego schematu leczenia immunosupresyjnego dawka w pierwszym dniu leczenia może wynosić do 5 mg/kg mc./dobę. Dawka podtrzymująca może wynosić od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Należy ją dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.

Inne stany

Na ogół dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc./dobę. Należy ją dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej (która może nie być widoczna w ciągu tygodni lub miesięcy) oraz tolerancji hematologicznej.

W leczeniu przewlekłego czynnego zapalenia wątroby dawka wynosi zazwyczaj od 1,0 do 1,5 mg/kg mc./dobę. Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu trzech do sześciu miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

Dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc./dobę do 3 mg/kg mc./dobę, w zależności od wskazania klinicznego oraz indywidualnej odpowiedzi na leczenie u danego pacjenta, z uwzględnieniem tolerancji hematologicznej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy stosować dawki mieszczące się w dolnym zakresie zaleconego dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie azatiopryny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie ma wystarczających danych, aby można było zalecić stosowanie azatiopryny w leczeniu młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układuowego, zapalenia skórno-mięśniowego i guzkowego zapalenia tętnic.

W innych wskazaniach zalecone dawkowanie jest takie samo dla dzieci i młodzieży, jak dla dorosłych.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma szczególnych informacji na temat tolerancji azatiopryny przez pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się stosowanie azatiopryny w dawkach mieszczących się w dolnym zakresie zaleconego dawkowania (kontrolowanie morfologii krwi, patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu, oksypurynolu lub tiopurynolu z azatiopryną, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej dawki zwykle stosowanej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Działanie lecznicze może być widoczne po upływie tygodni lub miesięcy stosowania produktu leczniczego.

Produkt leczniczy można stosować długotrwale, chyba że pacjent go nie toleruje.

W leczeniu takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów i niektóre zaburzenia hematologiczne, leczenie można przerwać po pewnym czasie bez niekorzystnych następstw.

Azatioprynę należy zawsze odstawiać stopniowo, pod ścisłą kontrolą lekarza.

Należy unikać dzielenia tabletki powlekanej na połowy, chyba że jest to konieczne do stopniowego odstawiania leku (patrz punkty 4.4 i 6.6). W razie konieczności do długotrwałego leczenia należy zastosować inny produkt leczniczy, zawierający 25 mg azatiopryny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (azatioprynę), jej metabolit (6-merkaptopurynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zakażenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub szpiku kostnego.
- Zapalenie trzustki.
- Stosowanie żywych szczepionek, zwłaszcza BCG, szczepionki przeciw ospie wietrznej oraz przeciw żółtej febrze.
- Ciąża, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie azatiopryny w postaci tabletek powlekanych wiąże się z potencjalnym ryzykiem. Produktu leczniczego nie należy przepisywać, jeżeli nie jest możliwe odpowiednie monitorowanie jego działań toksycznych przez cały okres leczenia.

- Podczas pierwszych ośmiu tygodni leczenia należy co najmniej raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi wraz z oznaczeniem liczby płytek krwi. Badanie to należy wykonywać częściej w przypadku:
 - stosowania dużych dawek produktu leczniczego,
 - podeszłego wieku pacjenta,
 - zaburzeń czynności nerek,
 - lekkich do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (patrz także punkty 4.2 i 5.2),
 - lekkich do umiarkowanych zaburzeń czynności szpiku kostnego (patrz także punkt 4.2),
 - hipersplenizmu.

Po 8 tygodniach leczenia można zmniejszyć częstość badania morfologii krwi. Zaleca się, aby pełne badanie morfologii krwi wykonywać co miesiąc albo nie rzadziej niż co 3 miesiące.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi wystąpienia owrzodzenia błony śluzowej gardła, gorączki, zakażeń, wybroczyn, krwawienia lub innych objawów mielosupresji.

- Należy regularnie kontrolować czynność wątroby, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
- Ścisła kontrola morfologii krwi jest wymagana, jeśli azatioprynę stosuje się jednocześnie z następującymi lekami:
 - allopurynol, oksypurynol lub tiopurynol (patrz punkty 4.2 i 4.5),
 - pochodne kwasu aminosalicylowego, takie jak mesalazyna, olsalazyna lub sulfasalazyna (patrz punkt 4.5),
 - inhibitory ACE, trimetoprym z sulfametoksazolem, cymetydyna lub indometacyna (patrz punkt 4.5),
 - leki o działaniu cytotoksycznym lub mielosupresyjnym (patrz punkt 4.5).
- U około 10% pacjentów stwierdza się niedobór metylotransferazy tiopuryny (ang. thiopurine methyltransferase, TMPT) na skutek polimorfizmu genetycznego. Mogą oni być z tego powodu niezdolni do pełnego metabolizmu azatiopryny i, w konsekwencji, narażeni na nasilone działanie mielotoksyczne. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania pochodnych kwasu aminosalicylowego (w tym sulfasalazyny), które są inhibitorami TMPT. Pożądane jest przeprowadzenie badania fenotypu lub genotypu pacjenta przed podaniem produktu leczniczego w celu zbadania możliwości niedoboru metylotransferazy tiopuryny.

- Ograniczona ilość danych wskazuje na brak skuteczności azatiopryny u pacjentów z wrodzonym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana). Dlatego azatiopryny nie należy stosować u tych pacjentów.
- Jeśli allopurynol, oksypurynol i (lub) tiopurynol stosowane są jednocześnie z azatiopryną, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Konieczna jest szczególna ostrożność podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny z lekami blokującymi przewodzenie nerwowo-mięśniowe, takimi jak tubokuraryna lub sukcyntylocholina (patrz punkt 4.5). Azatiopryna może nasilić blokadę przewodzenia nerwowo-mięśniowego, wywołaną przez leki depolaryzujące, takie jak sukcyntylocholina (patrz punkt 4.5). Pacjentom należy zalecić poinformowanie przed operacją lekarza anestezjologa o leczeniu azatiopryną.
- Należy ściśle kontrolować parametry układu krzepnięcia podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych typu kumaryny z azatiopryną (patrz punkt 4.5).
- Przerwanie stosowania azatiopryny może powodować znaczne pogorszenie przebiegu choroby, np. tocznia rumieniowatego układowego z zapaleniem nerek, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby.
- Azatioprynę należy zawsze odstawiać stopniowo, pod ścisłą kontrolą lekarza.
- Jeśli podczas leczenia azatiopryną stosuje się szczepionki inaktywowane lub anatoksyny, należy zawsze kontrolować odpowiedź immunologiczną przez określenie miana przeciwciał.
- U pacjentów leczonych azatiopryną obserwowano zwiększoną liczbę guzów skóry. Występowały one głównie na obszarach skóry ekspozowanych na światło słoneczne. Pacjentów należy ostrzec, aby unikali nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie UV i systematycznie badali skórę (patrz także punkt 4.8).
- Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewyleczonymi ostrymi zakażeniami (patrz także punkt 4.3).
- Pacjenci poddawani jednocześnie leczeniu cytotoksycznemu mogą otrzymywać azatioprynę jedynie pod kontrolą.
- Wpływ na płodność
Ustąpienie przewlekłej niewydolności nerek po przeszczepieniu nerki, po którym podawana była azatiopryna, wiązało się ze zwiększeniem płodności u biorców przeszczepów, zarówno kobiet, jak i mężczyzn (metody antykoncepcji, patrz punkt 4.6).

Uwagi dotyczące postępowania z produktem leczniczym

Azatiopryna ma działanie mutagenne i potencjalnie rakotwórcze. Podczas kontaktu z tą substancją trzeba zachować odpowiednie środki ostrożności. Dotyczy to zwłaszcza pielęgniarek w ciąży (patrz punkt 6.6). Jeśli konieczne jest przepołowienie tabletki, trzeba unikać kontaktu skóry z pyłem, powstającym podczas dzielenia albo z miejscem podziału tabletki (patrz punkty 4.2 i 6.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują metabolizm azatiopryny przez blokowanie oksydazy ksantynowej. Jeśli allopurynol, oksypurynol i (lub) tiopurynol stosowane są jednocześnie z azatiopryną, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Dowiedziono, że azatiopryna antagonizuje działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak kurara, d-tubokuraryna i pankuronium. Dane doświadcza-

potwierdzają, że azatiopryna odwraca blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną przez d-tubokurarynę i nasila działania sukcyńlocholiny blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.4).

- Jeśli azatiopryna stosowana jest jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna lub takrolimus, należy wziąć pod uwagę większe ryzyko nadmiernego działania immunosupresyjnego.
- Obserwowano interakcje między azatiopryną i infliksymabem podczas leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. U pacjentów przyjmujących długotrwale azatioprynę występowało przemijające zwiększenie stężenia nukleotydu 6-tioguaniny (6-TGN), czynnego metabolitu azatiopryny oraz zmniejszenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po infuzji infliksymabu. Parametry powracały do wcześniejszych wartości po 3 miesiącach.
- Podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny z pochodnymi kwasu aminosalicylowego (takimi jak olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna) istnieje ryzyko nasilonego działania mielosupresyjnego azatiopryny w następstwie zahamowania jej metabolizmu w wątrobie (patrz punkt 4.4).
- Opisano przypadki zahamowania przeciwzakrzepowego działania warfaryny i fenpropionu przez stosowaną jednocześnie azatioprynę (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie azatiopryny i inhibitorów ACE, trimetoprymu z sulfametoksazolem, cymetydyny albo indometacyny zwiększa ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie azatiopryny i leków o działaniu mielosupresyjnym i (lub) cytotoksycznym może nasilać działanie mielotoksyczne. Dotyczy to także leczenia mielosupresyjnego, zakończonego na krótko przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.4).
- Wykazano, że w warunkach *in vitro* furosemid osłabia metabolizm azatiopryny w ludzkiej tkance wątrobowej. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.
- Immunosupresyjne działanie azatiopryny może wywołać nietypową i potencjalnie szkodliwą dla pacjenta reakcję na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Dlatego z teoretycznych względów stosowanie żywych szczepionek u pacjentów leczonych azatiopryną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- Prawdopodobne jest osłabienie odpowiedzi na szczepionki inaktywowane, a taką reakcję obserwowano u pacjentów leczonych azatiopryną w skojarzeniu z kortykosteroidami, poddanych szczepieniu przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
- Wyniki niewielkiego badania klinicznego wykazały, że azatiopryna w standardowych dawkach nie ma niekorzystnego wpływu na odpowiedź organizmu na poliwalentną szczepionkę przeciw zakażeniom wywołanym przez dwoinki zapalenia płuc. Oceniano to na podstawie średniego miana swoistych przeciwciał przeciw otoczce (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Azatiopryny nie wolno stosować w okresie ciąży bez starannej oceny ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.3).

W badaniach na zwierzętach azatiopryna wykazywała działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3).

Po podaniu produktu leczniczego kobiecie w ciąży, azatioprynę i jej metabolity wykrywano w małych stężeniach we krwi płodu i płynie owodniowym. U szeregu noworodków, których matki otrzymywały azatioprynę w czasie ciąży, notowano leukopenię i (lub) małopłytkowość. Zaleca się szczególnie staranne kontrolowanie parametrów hematologicznych u kobiety w ciąży i zmniejszenie dawki

azatiopryny po wystąpieniu leukopenii. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia azatiopryną i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

Dotyczy to również pacjentów ze zmniejszoną płodnością na skutek przewlekłej mocznicy, gdyż po przeszczepieniu nerki następuje zwykle powrót płodności.

Istnieją doniesienia, że azatiopryna zmniejsza skuteczność antykoncepcyjnych wkładek wewnątrzmacicznych, dlatego zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych środków zapobiegania ciąży.

Po wewnątrzmacicznej ekspozycji na azatioprynę w skojarzeniu z prednizonem obserwowano przemijające osłabienie czynności układu immunologicznego. Podczas skojarzonego leczenia azatiopryną z prednizonem notowano opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i poród przedwczesny. Nie są znane odległe następstwa tych właściwości azatiopryny, ale wiele dzieci narażonych *in utero* na jej działanie osiągnęło już wiek 10 lat i rozwija się bez zaburzeń.

Karmienie piersią

W sianie i mleku kobiet leczonych azatiopryną wykryto 6-merkaptopurynę, czynny metabolit azatiopryny. Jednoczesne karmienie piersią i leczenie azatiopryną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych u około 15% pacjentów.

Rodzaj, częstość i nasilenie działań niepożądanych może zależeć od dawki azatiopryny i czasu trwania leczenia, jak również od choroby podstawowej pacjenta lub jednocześnie stosowanych leków.

Głównym działaniem niepożądanym azatiopryny jest zależne od dawki i na ogół przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, przejawiające się leukopenią, małopłytkowością i niedokrwistością. Leukopenia może wystąpić u ponad 50% wszystkich pacjentów leczonych standardowymi dawkami azatiopryny. Rzadziej występują inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego, takie jak małopłytkowość, niedokrwistość, makrocytoza lub zmiany w szpiku kostnym z obecnością megaloblastów.

W tabeli podsumowano rodzaje i częstość działań niepożądanych azatiopryny:

	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia	U 20% pacjentów po przeszczepie allogenicznym nerki	Podatność na zakażenia u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit	U <1% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów		
Nowotwory łagodne i złośliwe		Do 2,8% pacjentów po przeszczepie allogenicznym nerki (wg malejącej częstości): rak	Poprzeszczepiona choroba limfoproliferacyjna		Ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne

		kolczystokomórkowy skóry, chłoniaki nieziarnicze, rak szyjki macicy, mięsak Kaposi'ego, rak sromu			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia - u >50% pacjentów z allogenicznym przeszczepem nerki (istotna u 16%) - u 28% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, - u 15% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna	Małopłytkowość, niedokrwistość. Istotna leukopenia u 5,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.		Granulocytopenia, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwonej krwi	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym ogólne złe samopoczucie, niedociśnienie tętnicze, zawroty głowy, leukocytoza, zmiany skórne, ciężkie nudności i wymioty, biegunka, gorączka, drżenia, dreszcze, wysypka, ból mięśni, ból stawów, zapalenie naczyń, zaburzenia czynności nerek, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Reakcje nadwrażliwości zakończone zgonem
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Śródmiąższowe zapalenie płuc (odwracalne)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności i jadłowstręt, sporadycznie wymioty (u 12% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów)	Zapalenie trzustki (0,2-8%, najczęściej u biorców przeszczepów i pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna)	Stolce tłuszczowe, biegunka	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, martwica lub perforacja. Zapalenie jelita grubego,	

				zapalenie uchyłków. Te powikłania występowały tylko po przeszczepieniu narządów. Etiologia nie jest jasna. Jednoczesne podawanie steroidów może mieć znaczenie.	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zaburzenia czynności wątroby. Różne zaburzenia, w tym zastój żółci, zapalenie dróg żółciowych z ich niszczeniem, poszerzenie zatok, płamica wątrobowa, zwłóknienie przestrzeni Dissego i przerost guzków regeneracyjnych u 3-10% pacjentów z allogenicznymi przeszczepami nerek.	Działanie hepatotoksyczne u <1% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	Zagrażająca życiu choroba weno-okluzyjna wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Łysienie		

Nowotwory łagodne i złośliwe

Zarówno podczas podawania azatiopryny pacjentom po przeszczepieniu narządów, jak i w innych wskazaniach, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju guza. Jednak największe dawki stosuje się po przeszczepieniu narządów, dlatego ryzyko rozwoju guza jest większe, jeśli produkt leczniczy podaje się po przeszczepieniu narządów niż w innych wskazaniach. Rodzaje powstających nowotworów nie zależą od wskazań do stosowania azatiopryny. Guzy typowo powstają w warunkach zahamowania odporności (w następstwie działania onkowirusów albo naturalnego napromieniowania).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Czynnikami predysponującymi do toksycznego działania azatiopryny na szpik kostny są niedobór metylotransferazy tiopuryny (TMPT) oraz zaburzenia czynności wątroby lub nerek.

Wprawdzie niepożądane działania azatiopryny na hematopoezę występują najczęściej na początku leczenia, ale opisywano także występowanie działań niepożądanych w okresie późniejszym. Dlatego zaleca się staranne kontrolowanie morfologii krwi nawet u pacjentów, którzy długotrwale przyjmują produkt leczniczy w stałej dawce (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości natychmiastowe odstawienie azatiopryny i zastosowanie w razie potrzeby środków wspomagających krążenie prowadziło w większości przypadków do ustąpienia objawów. Jeśli wystąpiła reakcja nadwrażliwości, azatiopryny nie należy ponownie stosować.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe można zmniejszyć, podając azatioprynę w dawkach podzielonych i (lub) podczas posiłków.

Należy pamiętać, że nasilenie biegunki u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit może mieć związek z leczeniem azatiopryną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas długotrwałego stosowania azatiopryny opisywano rzadką, ale zagrażającą życiu chorobę wenookluzyjną wątroby, głównie u pacjentów po transplantacji. Sporadycznie przerwanie podawania azatiopryny prowadziło do czasowego lub trwałego ustąpienia zmian w obrazie histopatologicznym wątroby i objawów.

Zastój żółci i pogorszenie czynności wątroby ustępują zwykle po przerwaniu leczenia azatiopryną.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wielokrotnie opisywano wypadanie włosów u pacjentów otrzymujących azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W wielu przypadkach objaw ten ustępował samoistnie mimo dalszego leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W razie przedawkowania najbardziej prawdopodobne jest wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku kostnego, których nasilenie jest największe po 9 – 19 dniach od przedawkowania azatiopryny. Głównymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego są owrzodzenia błony śluzowej gardła, gorączka i zakażenia. Ponadto mogą wystąpić siniaki, krwawienie i uczucie zmęczenia. Ryzyko działania toksycznego jest mniejsze po jednorazowym przyjęciu dużej dawki azatiopryny w porównaniu z przewlekłym niewielkim przedawkowaniem (np. po przepisaniu produktu w zbyt dużej dawce). Wprawdzie poprawa stanu pacjenta może wystąpić z pewnym opóźnieniem, jednak zwykle obserwuje się ją od dwunastego dnia po przedawkowaniu pod warunkiem, że pacjent nie przyjmował w tym okresie produktu w dużych dawkach.

Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki na azatioprynę. W razie przedawkowania należy ściśle kontrolować morfologię krwi i parametry czynności wątroby. Wiadomo, że azatiopryna ulega dializie. W razie ciężkiego przedawkowania można zastosować dializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki immunosupresyjne.

Kod ATC: L04AX01

Azatiopryna jest stosowana jako immunosupresyjny antymetabolit, w monoterapii lub częściowo w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle kortykosteroidami), które wpływają na odpowiedź immunologiczną.

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny (6-MP), szybko rozkładaną *in vivo* do 6-MP i 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu.

6-merkaptopuryna łatwo przenika przez błony komórkowe i przekształcana jest wewnątrz komórki do szeregu pochodnych tiolowych puryn. Należy do nich główny czynny metabolit, kwas tioinozynowy. Nie określono dokładnie mechanizmu działania cząsteczki metylonitroimidazolu. Jednak wydaje się, że w różnych układach ma ona wpływ na aktywność azatiopryny porównywalny do 6-merkaptopuryny.

Azatiopryna wpływa na odpowiedź immunologiczną i na wzrost guzów. Jej główne znaczenie polega na hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Nie wiadomo, jaki jest dokładny mechanizm tego działania. Sugerowano następujące mechanizmy działania:

- Działanie powstającej 6-merkaptopuryny jako antymetabolitu purynowego.
- Możliwość blokowania grup -SH przez alkilację.
- Hamowanie wielu szlaków metabolicznych biosyntezy kwasów nukleinowych, a przez to zapobieganie proliferacji i aktywności komórek układu odpornościowego (limfocytów B i T).
- Uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) przez włączenie analogów tiolowych puryn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje po 1 do 2 godzin po przyjęciu dawki. Azatiopryna podlega szybkiej dystrybucji w organizmie. Okres półtrwania w osoczu wynosi 3 do 5 godzin. Jedynie 30% produktu leczniczego wiąże się z białkami osocza, a 12,5% przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Azatiopryna podlega znacznemu metabolizmowi do kwasu 6-tioinizynowego oraz metylomerkaptopuryno-rybonukleotydu, które są częściowo odpowiedzialne za działanie produktu leczniczego.

Działanie *in vivo* jest bardziej złożone w związku z działaniem metylnitroimidazolu, który także jest wykrywany.

Do 50% dawki jest wydalane w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu, z tego około 10% w postaci niezmienionej. Jedynie 12,6% dawki jest wydalane w okresie 48 godzin w kale. Nie ma dowodów na występowanie krążenia jelitowo-wątrobowego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny, przypuszczalnie w następstwie zmniejszenia wydalania czynnych metabolitów azatiopryny.

Metabolizm azatiopryny jest zmieniony także u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmniejszone jest przekształcenie do postaci czynnej, a szczególnie rozkład do wydalanych metabolitów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Obecność merkaptopuryny, metabolitu azatiopryny, stwierdzono w sianie i w mleku kobiet przyjmujących azatioprynę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano działanie teratogenne lub działanie letalne na zarodki w badaniach na wielu gatunkach zwierząt, z różnym stopniem wrażliwości u poszczególnych gatunków. U królików azatiopryna podawana od 6. do 14. dnia ciąży w dawce 5 do 15 mg/kg mc./dobę powodowała wady szkieletu. U myszy i szczurów azatiopryna podawana od 3. do 12. dnia ciąży w dawce 1 do 2 mg/kg mc./dobę miała działanie letalne na zarodki.

W wielu badaniach dotyczących działania genotoksycznego *in vitro* oraz *in vivo*, azatiopryna miała działanie mutagenne.

W długotrwałych badaniach działania rakotwórczego na myszach i na szczurach stwierdzono, że azatiopryna zwiększa częstość mięsaków limfatycznych (u myszy) oraz guzów nabłonkowych i raków (u szczurów), gdy podawana była w dawkach do dwóch razy większych od dawek terapeutycznych u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Powidon K25
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran

Otoczka Opadry Clear OY-7240
Hypromeloza
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 50 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stosowanie tabletek z nienaruszoną otoczką nie wiąże się z żadnym ryzykiem. W takim przypadku stosowanie szczególnych środków ostrożności nie jest konieczne.

Jednak w przypadkach, gdy pielęgniarce dzielą tabletki, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania ze środkami cytotoksycznymi (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Pozostałą ilość produktu leczniczego oraz zanieczyszczone środki pomocnicze należy przechowywać tymczasowo w dobrze oznakowanych opakowaniach. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11936

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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