

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atioprin, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 25 mg azatiopryny.

1 tabletkę powlekana zawiera 34,36 mg–35,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę powlekana barwy pomarańczowo-brązowej, okrągła, obustronnie wypukła, z wytłoczonym symbolem „AZ25” po jednej stronie i gładka po drugiej.

Grubość (2,3–2,7 mm)

Średnica: 6,0 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Azatiopryna wskazana jest jako leczenie wspomagające w schematach leczenia immunosupresyjnego, w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi stanowiącymi terapię zasadniczą (immunosupresja podstawowa).

Azatiopryna stosowana jest w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu nerki, wątroby, serca, płuca lub trzustki.

Azatiopryna jest antymetabolitem o właściwościach immunosupresyjnych. Jest stosowana w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle kortykosteroidami) i zabiegami, które wywierają wpływ na odpowiedź immunologiczną. Działanie terapeutyczne azatiopryny może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach stosowania. Podawana w skojarzeniu z kortykosteroidami często umożliwia zmniejszenie dawek tych leków, zmniejszając w ten sposób toksyczność związaną ze stosowaniem dużych dawek kortykosteroidów i ich długotrwałym podawaniem.

Azatiopryna podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz zabiegami jest wskazana do stosowania w ciężkich przypadkach niżej wymienionych chorób u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub którzy są od nich uzależnieni i u których odpowiedź na leczenie jest nieadekwatna pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów:

- ciężkie aktywne reumatoidalne zapalenie stawów, którego nie można kontrolować za pomocą leków o mniejszej toksyczności (leki modyfikujące przebieg choroby, DMARD)
- zapalne choroby jelit o przebiegu ciężkim lub średnio ciężkim (choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego)

- toczeń rumieniowaty układowy
- zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe
- autoimmunologiczne przewlekłe aktywne zapalenie wątroby
- guzkowe zapalenie tętnic
- niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna
- przewlekła oporna samoistna plamica małopłytkowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Po przeszczepieniu

W zależności od przyjętego schematu leczenia immunosupresyjnego w pierwszym dniu można podać dawkę do 5 mg/kg masy ciała na dobę. Zaleca się dawkę podtrzymującą w zakresie od 1 do 4 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od klinicznego stanu pacjenta i tolerancji hematologicznej.

Doświadczenie wskazuje, że ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu leczenie azatiopryną należy prowadzić stale, nawet jeśli konieczne są tylko małe dawki.

Inne wskazania

Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej (która może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia) i tolerancji hematologicznej.

Po wystąpieniu istotnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej utrzymującej dany efekt kliniczny. Jeśli po 3–6 miesiącach leczenia stan pacjenta nie ulega poprawie, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu.

Dobowe dawki podtrzymujące mogą wynosić od mniej niż 1 mg/kg masy ciała do 3 mg/kg masy ciała, zależnie od schorzenia i reakcji pacjenta na leczenie, w tym tolerancji hematologicznej.

W przypadku pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby dawka wynosi na ogół od 1,0 do 1,5 mg/kg masy ciała na dobę.

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

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy stosować dawki mieszczące się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Stosowanie azatiopryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dostępne dane są niewystarczające, aby można było zalecić stosowanie azatiopryny w leczeniu młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego i guzkowego zapalenia tętnic.

W innych wskazaniach, zarówno u dzieci i młodzieży, jak i u pacjentów dorosłych, obowiązują podane zalecenia dotyczące dawkowania produktu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak informacji dotyczących tolerancji azatiopryny przez pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się stosowanie dawek mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania (informacje dotyczące kontrolowania obrazu morfologicznego krwi: patrz punkt 4.4).

Reakcja kliniczna może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt można podawać długotrwale, chyba że u pacjenta wystąpi nietolerancja.

Zaprzestanie stosowania azatiopryny powinno zawsze przebiegać stopniowo i pod ścisłą obserwacją lekarza. Nie należy dzielić ani kruszyć tabletek.

Pacjenci ze zmianą genu NUDT15

Pacjenci z wrodzoną mutacją genu NUDT15 wykazują zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności spowodowanej stosowaniem azatiopryny (patrz punkt 4.4). Ta grupa pacjentów z reguły wymaga redukcji dawki leku; szczególnie pacjenci z homozygotyczną wersją genu NUDT15 (patrz punkt 4.4). Można rozważyć badanie genetyczne wariantów genu NUDT15 przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną. W każdym przypadku niezbędne jest uważne monitorowanie wyników badań krwi.

Sposób podawania

Stosować doustnie.

Tabletki należy przyjmować, popijając przynajmniej jedną szklanką wody (200 ml).

W celu ograniczenia ryzyka nudności tabletki należy przyjmować podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na 6-merkaptopurynę (metabolit azatiopryny).
- Ciężkie zakażenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub szpiku kostnego.
- Zapalenie trzustki.
- Przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje, a zwłaszcza szczepionek przeciwko gruźlicy, ospie prawdziwej i żółtej febrze.
- Ciąża, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.6).
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istnieje potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem azatiopryny. Należy ją stosować tylko wówczas, gdy możliwe jest prowadzenie odpowiedniej obserwacji pacjenta w kierunku objawów toksyczności przez cały okres leczenia.

- Podczas pierwszych 8 tygodni leczenia musi być wykonywane pełne badanie obrazu morfologicznego krwi wraz z oznaczeniem liczby płytek przynajmniej raz w tygodniu. Należy robić to nawet częściej:
 - w przypadku podawania dużych dawek,
 - u pacjentów w podeszłym wieku,
 - w przypadku niewydolności nerek,
 - w przypadku zaburzeń czynności wątroby o nasileniu małym lub umiarkowanym (patrz punkty 4.2 i 5.2.),
 - w przypadku zaburzeń czynności szpiku kostnego o nasileniu małym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.2),
 - u pacjentów z hipersplenizmem.

Po upływie 8 tygodni leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć. Zaleca się jednak, aby pełne badanie morfologiczne krwi przeprowadzać co miesiąc, a przynajmniej nie rzadziej niż raz na 3 miesiące.

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia owrzodzeń gardła, gorączki, zakażenia, wybroczyn, krwawień lub innych objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

- U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy regularnie kontrolować jej czynność.
- U osób z wrodzonym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) może występować zwiększona wrażliwość na mielosupresyjne działanie azatiopryny i skłonność do szybkiej depresji szpiku

kostnego po rozpoczęciu leczenia. Hamujący wpływ na szpik kostny może ulec nasileniu w wyniku jednoczesnego stosowania leków hamujących TPMT takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Zgłaszano także, że zmniejszona aktywność TPMT powoduje wzrost ryzyka rozwoju wtórnej białaczki i mielodysplazji u osób przyjmujących 6-merkaptopurynę (czynny metabolit azatiopryny) w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8).

- Ograniczone dane wskazują, że azatiopryna nie wykazuje skuteczności u pacjentów z dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Z tego względu nie należy jej stosować u tych pacjentów.
- W przypadku jednoczesnego podawania azatiopryny i leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia (patrz punkt 4.5).
- Zaprzeszanie stosowania azatiopryny może spowodować poważne nasilenie dolegliwości u chorych na układowy toczeń rumieniowaty z zapaleniem nerek, zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe, chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, guzkowe zapalenie tętnic, przewlekłą oporną samoistną płamicę małopłytkową, niedokrwistość hemolityczną autoimmunologiczną, ciężkie aktywne reumatoidalne zapalenie stawów lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby.
- Zaprzeszanie stosowania azatiopryny powinno zawsze przebiegać stopniowo i pod ścisłą obserwacją lekarza.
- W przypadku podawania szczepionek inaktywowanych lub zawierających toksoid jednocześnie z produktem Atioprin należy kontrolować odpowiedź immunologiczną, oznaczając miano przeciwciał.
- Podczas terapii azatiopryną u pacjentów obserwowano zwiększoną liczbę nowotworów skóry. Występowały one głównie w miejscach narażonych na kontakt ze światłem słonecznym. Pacjentów należy ostrzec przed nadmierną ekspozycją na słońce lub promieniowanie UV oraz przeprowadzać regularne badanie skóry (patrz również punkt 4.8).
- Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z nieleczonymi ostrymi zakażeniami (patrz również punkt 4.3).
- Pacjentom jednocześnie przyjmującym leki cytotoksyczne, produkt Atioprin można podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza.

Pacjenci ze zmianą genu NUDT15

Podczas stosowania standardowych dawek terapii tiopurynami, pacjenci z wrodzoną mutacją genu NUDT15 wykazują zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności spowodowanej stosowaniem azatiopryny, z objawami takimi jak wczesna leukopenia i łysienie. Ta grupa pacjentów z reguły wymaga redukcji dawki leku; szczególnie pacjenci z homozygotyczną wersją genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415>T jest odmienna w różnych populacjach etnicznych i wynosi ok. 10% u osób pochodzenia Wschodnioazjatyckiego, ok. 4% u osób pochodzenia Latynoskiego, ok. 0,2% u osób pochodzenia Europejskiego i 0% u osób pochodzenia Afrykańskiego. W każdym przypadku niezbędne jest uważne monitorowanie wyników badań krwi.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

PML, zakażenie oportunistyczne wywołane wirusem JC, zgłaszane u pacjentów leczonych azatiopryną jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Leczenie immunosupresyjne powinno zostać przerwane natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących rozwój PML oraz należy wykonać odpowiednie badania w celu postawienia diagnozy (patrz punkt 4.8).

Mutageność

U pacjentów obu płci leczonych azatiopryną obserwowano aberracje chromosomalne. Związek azatiopryny z powstawaniem tych nieprawidłowości jest trudny do ustalenia.

Rakotwórczość (patrz także punkt 4.8)

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza raka skóry (czerniaka i innych typów), mięsaków (Kaposiego i innych typów) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy od stopnia i czasu trwania immunosupresji. Opisywano, że przerwanie immunosupresji może doprowadzić do częściowej regresji zespołu limfoproliferacyjnego.

Z tego względu schemat leczenia zawierający kilka leków immunosupresyjnych (w tym tiopuryny) należy stosować ostrożnie, ponieważ może prowadzić do zespołów limfoproliferacyjnych, a niektóre z nich prowadziły do udokumentowanych zgonów. Połączenie jednocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Uwagi dotyczące postępowania z produktem:

Azatiopryna wykazuje działanie mutagenne i potencjalnie rakotwórcze. Podczas stosowania tej substancji należy przestrzegać odpowiednich środków ostrożności. Jest to szczególnie istotne w przypadku pielęgniarek będących w ciąży (patrz punkt 6.6).

Zespół aktywacji makrofagów

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znaną, zagrażającą życiu chorobą, która może się rozwinąć u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, szczególnie z zapalną chorobą jelit (IBD), przy czym stosowanie azatiopryny może się wiązać ze zwiększoną podatnością na rozwój tego stanu. Jeśli stwierdzi się lub podejrzewa MAS, należy jak najwcześniej rozpocząć jego ocenę i leczenie oraz przerwać leczenie azatiopryną. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia, np. wirusem EBV i cytomegalowirusem (CMV), ponieważ wirusy te stanowią znane czynniki wywołujące MAS.

Leki zwiotczające

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i leków **zwiotczających**, takich jak atrakurium, rokuronium, cisatrakurium lub suksametonium (znana również jako sukcyntylocholina) (patrz punkt 4.5). Przed zabiegiem chirurgicznym lekarz anestezjolog powinien dowiedzieć się, czy pacjent przyjmuje azatioprynę.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Allopurynol, oksypurynol, tiopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej

- Na podstawie danych nieklinicznych uważa się, że inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać działanie azatiopryny, co prawdopodobnie prowadzi do nasilenia supresji szpiku kostnego. Jednoczesne podawanie nie jest zalecane ze względu na niewystarczające dane do określenia odpowiedniego zmniejszenia dawki azatiopryny.
- Dane kliniczne wskazują, że azatiopryna osłabia działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dane doświadczalne potwierdzają, że azatiopryna znosi blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki niedepolaryzujące, i wykazały, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki depolaryzujące (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy pouczyć, że przed operacją należy poinformować anestezjologa o leczeniu azatiopryną.

- W przypadku podawania azatiopryny z innymi lekami immunosupresyjnymi, np. cyklosporyną lub takrolimusem, należy wziąć pod uwagę większe ryzyko nadmiernego działania immunosupresyjnego.
- W leczeniu choroby Crohna obserwowano występowanie interakcji między azatiopryną a infliksymabem. U pacjentów przyjmujących azatioprynę obserwowano przypadki wystąpienia przemijającego wzrostu stężenia 6-TGN (nukleotydu 6-tioguaniny, czynnego metabolitu azatiopryny) i zmniejszenia średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po podaniu infliksymabu; zmiany te ustępowały po upływie 3 miesięcy.
- W przypadku jednoczesnego podawania azatiopryny z pochodnymi kwasu aminosalicylowego takimi jak olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna istnieje ryzyko nasilonego działania mielosupresyjnego azatiopryny wskutek zahamowania jej metabolizmu wątrobowego (patrz punkt 4.4).
- Zgłaszano przypadki zahamowania działania przeciwzakrzepowego warfaryny i fenprokumonu podczas podawania jednocześnie z azatiopryną, dlatego należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne podawanie azatiopryny z inhibitorami ACE, trimetoprymem/sulfametoksazolem, cymetydyną lub indometacyną zwiększa ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne podawanie azatiopryny i leków o właściwościach mielosupresyjnych i (lub) cytotoksycznych może nasilać działanie mielotoksyczne. Dotyczy to także terapii hamujących czynność szpiku kostnego ukończonych na krótko przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.4).
- Wykazano, że furosemid zmniejsza metabolizm wątrobowy azatiopryny w warunkach *in vitro*. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.
- Teoretycznie immunosupresyjne działanie azatiopryny może wywołać nietypową, szkodliwą dla zdrowia pacjenta reakcję organizmu na szczepionkę zawierającą żywe drobnoustroje, dlatego stosowanie takich szczepionek u pacjentów leczonych azatiopryną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
W przypadku szczepionek zawierających zabite drobnoustroje możliwe jest osłabienie odpowiedzi organizmu na szczepionkę, co wykazano u pacjentów leczonych azatiopryną i kortykosteroidami poddanych szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.
Badanie kliniczne obejmujące niewielką liczbę pacjentów wykazało, że standardowe dawki terapeutyczne azatiopryny nie wywierały szkodliwego wpływu na reakcję organizmu po podaniu poliwalentnej szczepionki pneumokokowej. Podstawą tego stwierdzenia było określenie średniego stężenia swoistych przeciwciał antyotoczkowych (patrz punkt 4.4).
- Doustna dawka wynosząca 20 mg/m² zwiększa AUC 6-merkaptopuryny o około 31%, natomiast dożylnie podanie 2 i 5 g/m² metotreksatu zwiększało AUC 6-merkaptopuryny o odpowiednio 69 i 93%. W przypadku jednoczesnego podawania dużych dawek metotreksatu dawkę azatiopryny należy zatem zmodyfikować w celu utrzymania liczby białych krwinek na odpowiednim poziomie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie wolno stosować azatiopryny podczas ciąży bez uprzedniej starannej oceny ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.3).

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

U kobiet ciężarnych przyjmujących azatioprynę, lek i jego metabolity wykrywa się w małych stężeniach we krwi płodu i w płynie owodniowym. U części noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę

podczas ciąży, odnotowano wystąpienie leukopenii oraz (lub) małopłytkowości. Należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie morfologii krwi u kobiet w ciąży i zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia leukopenii.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii azatiopryną oraz przez przynajmniej 3 miesiące po jej zakończeniu. Dotyczy to także pacjentów, u których wskutek przewlekłej mocznicy doszło do zaburzenia płodności, ponieważ po przeszczepieniu wraca ona na ogół do normy. Zgłaszano, że azatiopryna zmniejsza skuteczność domacicznych wkładek antykoncepcyjnych. Z tego względu zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Po ekspozycji na azatioprynę w skojarzeniu z prednizonem *in utero* obserwuje się przemijające osłabienie czynności układu immunologicznego. W przypadku podawania azatiopryny jednocześnie z prednizonem obserwowano występowanie wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu i przedwczesnych urodzeń. Długofalowe następstwa tych właściwości azatiopryny nie są znane, lecz wiele dzieci narażonych na jej działanie *in utero* osiągnęło już wiek 10 lat bez żadnych widocznych nieprawidłowości.

Karmienie piersią

W sianie i mleku kobiet leczonych azatiopryną wykazano obecność 6-merkaptopuryny, czynnego metabolitu azatiopryny. Stosowanie azatiopryny podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Poprawie w zakresie przewlekłej niewydolności nerek uzyskanej dzięki przeszczepieniu nerki przy jednoczesnym podawaniu azatiopryny towarzyszyło zwiększenie płodności u pacjentów obu płci, u których wykonano przeszczepienie (informacje dotyczące antykoncepcji: patrz powyżej).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. zawrotów głowy) oraz reakcje wynikające z różnic osobniczych leczenie azatiopryną może negatywnie wpływać na zdolność do czynnego udziału w ruchu drogowym lub obsługi maszyn. Należy mieć to na uwadze również w przypadku spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Szacuje się, że działania niepożądane występują u około 15% pacjentów. Typ, częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą zależeć od dawki azatiopryny i czasu trwania terapii, jak również od występującej u pacjenta choroby zasadniczej czy jednocześnie przyjmowanych leków.

Głównym działaniem niepożądanym azatiopryny jest zależne od dawki i przeważnie odwracalne zahamowanie czynności szpiku kostnego objawiające się leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Leukopenia może wystąpić u ponad 50% wszystkich pacjentów leczonych konwencjonalnymi dawkami azatiopryny.

Częstość działań niepożądanych określono w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci po przeszczepieniu przyjmujący azatioprynę w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym.

Bardzo często: Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne

Inne wskazania.

Niezbyt często: Zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne

U pacjentów przyjmujących azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza kortykosteroidami, obserwuje się zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze i bakteryjne.

Bardzo rzadko: Po zastosowaniu azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, zgłaszano przypadki PML, choroby centralnego układu nerwowego wywołanej przez wirus JC (patrz punkt 4.4).

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

Rzadko: Nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne typy), mięsaki (np. mięsak Kaposiego i inne typy) oraz rak szyjki macicy *in situ*, ostra białaczka szpikowa i mielodysplazja (patrz również punkt 4.4)

Ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarnicznych i innych nowotworów, w tym raka skóry (czerniaka i innych typów), mięsaka (np. mięsaka Kaposiego i innych typów mięsaka) oraz raka szyjki macicy *in situ* jest zwiększone u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne, zwłaszcza u osób po przeszczepieniu, otrzymujących silne leki, których dawka powinna być utrzymywana na najmniejszym skutecznym poziomie. Zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków nieziarnicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących leki immunosupresyjne w porównaniu z populacją ogólną wydaje się mieć przynajmniej częściowy związek z chorobą zasadniczą. Zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej i mielodysplazji (niektóre związane z aberracjami chromosomalnymi).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia

Często: Trombocytopenia

Niezbyt często: Niedokrwistość

Rzadko: Agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość megaloblastyczna, hipoplazja układu erytrocytarnego

Podczas stosowania azatiopryny może wystąpić zależne od dawki i na ogół odwracalne zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się najczęściej leukopenią, lecz niekiedy także niedokrwistością i małopłytkowością, a w rzadkich przypadkach agranulocytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Działanie to występuje zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do toksycznego uszkodzenia szpiku, takich jak osoby z niedoborem enzymu TPMT, niewydolnością nerek i (lub) wątroby, oraz u pacjentów, którym nie zmniejszono dawek azatiopryny podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu. Podczas stosowania azatiopryny obserwowano odwracalny, zależny od dawki wzrost średniej objętości krwinek i zawartości hemoglobiny w krwinkach czerwonych. Obserwowano również megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, lecz ciężka niedokrwistość megaloblastyczna i hipoplazja układu erytrocytarnego występują rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Opisywano nieliczne przypadki wystąpienia kilku różnych zespołów klinicznych po podaniu azatiopryny, które wydają się być spowodowane indywidualnymi reakcjami nadwrażliwości. Objawy kliniczne obejmują ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, dreszcze, wyprysk, wysypkę, zapalenie naczyń, bóle mięśni i stawów, niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych).

W wielu przypadkach ponowne podanie azatiopryny potwierdziło związek tych objawów z lekiem.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny oraz w razie konieczności wdrożenie leczenia podtrzymującego krążenie powodowały ustąpienie objawów. Bardzo rzadko opisywano przypadki zakończone zgonem, w których inne ciężkie choroby towarzyszące przyczyniły się do zgonu pacjenta.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości na azatioprynę, należy w każdym przypadku szczegółowo rozważyć konieczność dalszego stosowania leku.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: Odwracalne śródmiąższowe zapalenie płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności, jadłowstręt, niekiedy wymioty

Niezbyt często: Zapalenie trzustki

Rzadko: U pacjentów po przeszczepieniu narządów odnotowano przypadki zapalenia jelita grubego, zapalenia uchyłków i perforacji jelit, u pacjentów z zapalną chorobą jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki.

U nielicznych pacjentów występują nudności po pierwszym podaniu azatiopryny. Można temu zapobiec, podając produkt po posiłkach.

U pacjentów po przeszczepieniu narządów leczonych immunosupresyjnie odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia jelita grubego, zapalenia uchyłków i perforacji jelit. Etiologia tych powikłań pozostaje niewyjaśniona; powodem mogą być duże dawki kortykosteroidów. U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu choroby zapalnej jelit odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.

U niewielkiej części pacjentów leczonych azatiopryną odnotowano zapalenie trzustki, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz u pacjentów z zapalną chorobą jelit. Trudno jest ustalić związek przyczynowy pomiędzy zapaleniem trzustki a jednym konkretnym lekiem, jednak w kilku przypadkach ponowne podanie azatiopryny potwierdziło jej związek z wystąpieniem tego schorzenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby

Rzadko: Zagrożające życiu uszkodzenie wątroby

W nielicznych przypadkach w związku ze stosowaniem azatiopryny odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po zaprzestaniu stosowania leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości (patrz Zaburzenia układu immunologicznego / Reakcje nadwrażliwości).

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, szczególnie u pacjentów po przeszczepieniach narządów, odnotowano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby stanowiące zagrożenie dla życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyń, obecność licznych jamek z krwią, chorobę zarostową żył wątrobowych oraz guzkowy przerost regeneracyjny. W przypadku podejrzenia choroby zarostowej żył, leczenie azatiopryną należy definitywnie przerwać. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowo lub na stałe, ustąpienie objawów i poprawę histologicznego obrazu wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: Łysienie

U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi opisywano przypadki łysienia. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie pomimo kontynuowania leczenia. Związek pomiędzy stosowaniem azatiopryny a występowaniem łysienia nie jest udowodniony.

Częstość nieznana: Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zakażenia nieznanego pochodzenia, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienia są głównymi objawami przedawkowania azatiopryny spowodowanymi hamującym działaniem leku na szpik kostny, które może osiągnąć największe natężenie po 9–14 dniach. Wystąpienie powyższych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym niż po przyjęciu pojedynczej dużej dawki leku. Istnieje doniesienie o przypadku jednorazowego zażycia 7,5 g azatiopryny. Bezpośrednio po przyjęciu leku wystąpiły nudności, wymioty i biegunka, później odnotowano nieznaczną leukopenię i niewielkie zmiany czynności wątroby. W trakcie powrotu do zdrowia nie wystąpiły inne komplikacje.

Leczenie

Brak jest swoistej odtrutki. Stosowano płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, w celu szybkiego wdrożenia leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy, lecz wartość tego postępowania w przypadku przedawkowania azatiopryny nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki immunosupresyjne,
kod ATC: L04AX01

Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny (6-MP). *In vivo* azatiopryna szybko ulega rozkładowi do 6-merkaptopuryny i 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu.

6-merkaptopuryna łatwo przenika przez błony komórkowe do wnętrza komórek, gdzie ulega przemianie do tioanalogów zasad purynowych, w tym do kwasu tiainozynowego, który jest głównym czynnym nukleotydem. Na szybkość tej przemiany wpływają różnice osobnicze. Nukleotydy nie przechodzą przez błony komórkowe, dlatego też nie znajdują się w płynach ustrojowych. Zarówno po bezpośrednim podaniu, jak i po uwolnieniu z azatiopryny *in vivo*, 6-merkaptopuryna wydalana jest głównie w postaci kwasu tiomoczowego. Ten nieczynny metabolit powstaje w procesie utleniania katalizowanym przez oksydazę ksantynową, której aktywność hamuje allopurynol. Nie określono dokładnie działania pochodnej metylnitroimidazolowej. Na podstawie obserwacji kilku układów wydaje się, że modyfikuje ona działanie azatiopryny w porównaniu z 6-merkaptopuryną. Oznaczanie stężenia azatiopryny lub 6-merkaptopuryny w osoczu nie ma wartości prognostycznej co do ich skuteczności terapeutycznej oraz toksyczności.

Azatiopryna wpływa zarówno na reakcję immunologiczną, jak i wzrost guza. Jej główna rola polega na hamowaniu odpowiedzi immunologicznej. Choć sposób działania azatiopryny nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony, postuluje się następujące mechanizmy:

- a) Uwolnienie 6-merkaptopuryny, która działa jako antymetabolit puryn.
- b) Ewentualne blokowanie grup -SH poprzez alkilację.
- c) Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej i ich aktywności (limfocyty B i T).
- d) Uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego poprzez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym azatiopryna jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po upływie 1–2 godzin od przyjęcia dawki.

Dystrybucja

Azatiopryna ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Okres półtrwania w osoczu wynosi 3–5 godzin. Z białkami osocza wiąże się około 30% leku. 12,5% produktu przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Metabolizm

Azatiopryna ulega przemianie do kwasu 6-tiainozynowego i metyloвого rybonukleotydu merkaptopuryny, które są częściowo współodpowiedzialne za działanie produktu leczniczego.

Na działanie w warunkach *in vivo* wpływa aktywność metylo-nitroimidazolu.

Eliminacja

Do 50% dawki jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu, przy czym około 10% jest wydalane w postaci niezmienionej. Tylko 12,6% podanej dawki jest wydalane w ciągu 48 godzin z kałem. Nie ma dowodów na obecność substancji w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zastosowanie mniejszej dawki, prawdopodobnie w wyniku zmniejszonej eliminacji czynnych metabolitów azatiopryny.

Metabolizm azatiopryny jest zmieniony także u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przekształcanie w czynną postać ulega osłabieniu; znacznie ograniczony jest zwłaszcza rozpad na możliwe do wydalania metabolity (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Obecność merkaptopuryny, czynnego metabolitu azatiopryny, stwierdzono w sianie i mleku kobiet leczonych azatiopryną.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U różnych gatunków zwierząt o odmiennym stopniu wrażliwości obserwowano działanie teratogenne i zgony płodów. U królików dawka wynosząca 5–15 mg/kg masy ciała na dobę podawana od 6 do 14 dnia ciąży powodowała nieprawidłowości szkieletowe; u myszy i szczurów dawki wynoszące 1–2 mg/kg masy ciała na dobę podawane od 3 do 12 dnia ciąży powodowały obumarcie płodów.

Azatiopryna miała działanie mutagenne w badaniach genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*.

W długoterminowych badaniach działania rakotwórczego azatiopryny u myszy i szczurów obserwowano większą częstość występowania mięsaków limfatycznych (myszy) oraz nowotworów nabłonkowych (szczury) po dawkach dwukrotnie większych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia żelowana kukurydziana
Polisorbat 80
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry 02G56674 Brown:

Hypromeloza 5 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

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 PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 30, 50, 56, 90 i 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Jeśli zewnętrzna warstwa powlekająca nie została naruszona, kontakt z tabletkami powlekanymi zawierającymi azatioprynę nie stwarza zagrożenia i nie wymaga zachowania dodatkowych środków ostrożności. W przypadku uszkodzenia tabletek powlekanych produktu Atioprin, 25 mg należy ściśle stosować wskazówki dotyczące stosowania środków cytotoksycznych.

Pozostałe ilości produktu leczniczego i zanieczyszczony sprzęt należy tymczasowo przechowywać w wyraźnie oznakowanych pojemnikach, a następnie utylizować w bezpieczny sposób. Zaleca się spalanie w wysokiej temperaturze.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23092

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.2016

Data przedłużenia pozwolenia: 27.08.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.05.2020