

### 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.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Immunoprin jest wskazany 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 którym 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*) i wielomięśniowe (*polymyositis*);
- autoimmunologiczne przewlekłe czynne zapalenie wątroby;
- wieloguzkowe zapalenie tętnic;
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna;
- oporna na leczenie przewlekła samoistna plamica małopłytkowa.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W celu zapoznania się z doświadczeniem klinicznym w poszczególnych wskazaniach należy skorzystać z odpowiedniej literatury specjalistycznej.

### *Informacje ogólne*

Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować produktu leczniczego doustnie, azatioprynę można podawać tylko dożylnie. Jednak gdy tylko podanie doustne stanie się możliwe, należy zaprzestać podawania dożylnego.

### Dawkowanie

#### *Dawkowanie po przeszczepieniu narządów - dorośli*

W zależności od zastosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego dawka w pierwszym dniu leczenia może wynosić do 5 mg/kg masy ciała na dobę, podawanych doustnie lub dożylnie.

Dawka podtrzymująca powinna wynosić od 1 do 4 mg/kg masy ciała na dobę i musi być dostosowana w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.

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

#### *Dawkowanie w innych stanach - dorośli*

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

Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do najmniejszej dawki utrzymującej działanie lecznicze. Jeśli w ciągu 3 miesięcy stan pacjenta nie poprawi się, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Po przeszczepieniu: patrz wyżej „Dawkowanie po przeszczepieniu narządów – dorośli”.

Stwardnienie rozsiane: choroba nie występuje zazwyczaj u dzieci, dlatego produktu leczniczego nie należy u nich stosować.

Inne wskazania: dawkowanie jak u dorosłych, patrz wyżej.

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

Doświadczenie dotyczące stosowania azatiopryny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Wprawdzie dostępne dane nie wykazują, aby u pacjentów w podeszłym wieku działania niepożądane występowały częściej niż u innych pacjentów leczonych azatiopryną, ale zaleca się kontrolowanie czynności nerek i wątroby oraz rozważenie zmniejszenia dawki w razie zaburzeń czynności tych narządów (patrz niżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby”).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

#### *Interakcje lekowe*

Podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny i inhibitorów oksydazy ksantynowej, tj. allopurynol, oksypurynol lub tiopurynol, dawka azatiopryny powinna stanowić tylko 25% dawki zwykle stosowanej, gdyż allopurynol zmniejsza szybkość katabolizmu azatiopryny (patrz punkt 4.5).

#### *Pacjenci z niedoborem TPMT (S-metylotransferazy tiopuryny)*

U pacjentów z dziedzicznym brakiem lub małą aktywnością S-metylotransferazy tiopuryny zwiększone jest ryzyko ciężkiego działania toksycznego azatiopryny podawanej w konwencjonalnych

dawkach. Zasadniczo wymaga to znacznego zmniejszenia jej dawki. Nie ustalono optymalnej dawki początkowej dla pacjentów z homozygotycznymi niedoborem (patrz punkt 4.4 „Monitorowanie” oraz punkt 5.2).

Większość pacjentów z heterozygotycznym niedoborem TPMT toleruje azatioprynę w zalecanych dawkach, ale u niektórych konieczne może być zmniejszenie dawki. Dostępne są testy określające genotyp i fenotyp pacjentów (patrz punkt 4.4 „Monitorowanie” oraz punkt 5.2).

#### Sposób stosowania

Podanie doustne.

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

Immunoprin należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 3 godziny po posiłku lub wypiciu mleka.

#### *Środki ostrożności przed przygotowaniem i podaniem produktu leczniczego*

Instrukcja dotycząca postępowania pielęgniarek przy dzieleniu tabletek przed podaniem znajduje się w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na jej metabolit (6-merkaptopurynę) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zakażenia.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub szpiku kostnego.
- Zapalenie trzustki.
- Stosowanie żywych szczepionek, zwłaszcza BCG, szczepionki przeciw ospie wietrznej oraz przeciw żółtej febrze.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Immunizacja szczepionkami zawierającymi żywe organizmy może spowodować zakażenie u osób z upośledzonym układem odpornościowym. Z tego względu nie zaleca się stosowania takich szczepionek (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i azatiopryny. Rybawiryna może zmniejszać skuteczność azatiopryny i zwiększać jej toksyczność (patrz punkt 4.5).

#### Monitorowanie

Stosowanie azatiopryny wiąże się z potencjalnym ryzykiem. Produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy możliwe jest odpowiednie monitorowanie działań toksycznych przez cały okres leczenia.

Należy szczególnie uważnie kontrolować odpowiedź hematologiczną i zmniejszyć dawkę podtrzymującą do wartości minimalnej, koniecznej do uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Podczas pierwszych ośmiu tygodni leczenia należy 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,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek i (lub) wątroby (patrz także punkty 4.2 i 5.2),
- lekkich do umiarkowanych zaburzeń czynności szpiku kostnego (patrz także punkt 4.2),
- hipersplenizmu.

W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, ale zaleca się, aby pełne badanie morfologii krwi przeprowadzać co miesiąc lub nie rzadziej niż raz na 3 miesiące.

Po wystąpieniu pierwszych objawów nieprawidłowego zmniejszenia liczby krwinek leczenie należy natychmiast przerwać, gdyż liczba leukocytów i płytek krwi może zmniejszać się w dalszym ciągu po przerwaniu leczenia.

Pacjentów otrzymujących azatioprynę należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi jakichkolwiek objawów zakażenia, powstawania wybroczyn bądź krwawienia bez znanej przyczyny lub innych objawów mielosupresji. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest odwracalne, jeśli azatiopryna zostanie odstawiona wystarczająco wcześnie.

Azatiopryna ma działanie hepatotoksyczne, dlatego podczas leczenia należy rutynowo kontrolować wyniki badań czynności wątroby. Częstsze kontrole mogą być wskazane u pacjentów z istniejącą chorobą wątroby lub otrzymujących inne leki o działaniu toksycznym na wątrobę.

Pacjentów należy poinformować o konieczności odstawienia azatiopryny natychmiast po wystąpieniu objawów żółtaczki.

Osoby z dziedzicznym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TPMT) mogą być bardziej wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na szybki rozwój depresji szpiku kostnego po rozpoczęciu leczenia azatiopryną. Działanie mielosupresyjne może być nasilone przez jednoczesne stosowanie leków, które hamują aktywność TPMT, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Ponadto istnieją doniesienia o możliwym związku między zmniejszoną aktywnością TPMT a wtórnymi białaczkami i mielodysplazją u pacjentów otrzymujących 6-merkaptopurynę (czynny metabolit azatiopryny) razem z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8). Niektóre laboratoria oferują badanie niedoboru TPMT, chociaż nie wykazano, aby badaniami tymi można było zidentyfikować wszystkich pacjentów z ryzykiem ciężkiej toksyczności. Dlatego nadal konieczna jest częsta kontrola parametrów krwi obwodowej.

Może być konieczne zmniejszenie dawki azatiopryny, jeśli stosowana jest jednocześnie z innymi lekami, których głównym lub wtórnym działaniem toksycznym jest mielosupresja (patrz punkt 4.5: Leki cytotoksyczne/hamujące czynność szpiku kostnego).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby*

Zaleca się ostrożność podczas stosowania azatiopryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie dawki i uważnie kontrolować odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2).

#### *Zespół Lescha-Nyhana*

Ograniczona ilość danych wskazuje na brak skuteczności azatiopryny u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana). Ze względu na zaburzony metabolizm nie zaleca się stosowania azatiopryny u tych pacjentów.

#### *Mutagenność*

U kobiet i mężczyzn leczonych azatiopryną wykazano nieprawidłowości chromosomalne, ale trudno ustalić jej rolę w rozwoju tych zmian. Nieprawidłowości chromosomalne, które ustępują z czasem, wykazano w limfocytach potomstwa pacjentów leczonych azatiopryną. Poza wyjątkowo rzadkimi przypadkami nie obserwowano u nich jawnych oznak fizycznych nieprawidłowości. Wykazano synergiczne klastogenne działanie azatiopryny i długofalowego światła ultrafioletowego u pacjentów otrzymujących azatioprynę w leczeniu szeregu zaburzeń.

#### *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 (patrz punkt 4.6).

#### *Rakotwórczość (patrz również punkt 4.8)*

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków niezaiarnicznych (non-Hodgkin 's) i innych nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaków

i nowotworów nieczerniakowych), mięsaków (Kaposiego i nie-Kaposiego) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że ryzyko jest związane raczej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem konkretnego leku. Opisywano, że po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leczenia immunosupresyjnego może dochodzić do częściowej lub całkowitej regresji chłoniaków nieziarniczych i mięsaków Kaposiego.

Pacjenci otrzymujący kilka leków immunosupresyjnych mogą być narażeni na zwiększoną immunosupresję, dlatego należy stosować u nich najmniejsze dawki lecznicze.

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka skóry, należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV, a pacjenci powinni nosić odzież chroniącą skórę i oraz stosować kremy z filtrem o wysokim współczynniku ochrony.

#### *Zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (patrz również punkt 4.8)*

Stosowanie leków immunosupresyjnych może zaostrzyć przebieg zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus, VZV*). Należy zachować ostrożność, a w szczególności przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lekarz powinien upewnić się, czy pacjent przebył zakażenie VZV. Do ustalenia wcześniejszej ekspozycji przydatne mogą być badania serologiczne. Pacjenci, którzy nigdy nie byli narażeni na VZV powinni unikać kontaktu z osobami z ospą wietrzną lub półpaścem.

Jeśli pacjent był narażony na VZV, należy otoczyć go szczególną opieką, aby uniknąć rozwinięcia się ospy wietrznej lub półpaśca. Należy także rozważyć bierną immunizację przez podanie immunoglobuliny (*Varicella Zoster Immunoglobulin, VZIG*).

Jeżeli pacjent jest zakażony VZV, należy zastosować odpowiednie postępowanie, które może obejmować leczenie przeciwwirusowe i wspomagające.

#### *Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)*

U pacjentów otrzymujących azatioprynę razem z innymi lekami hamującymi czynność układu odpornościowego notowano PML, oportunistyczne zakażenie wywołane przez wirusa JC. Po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów wskazujących na PML należy przerwać terapię immunosupresyjną i podjąć odpowiednie działania w celu ustalenia rozpoznania (patrz punkt 4.8).

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### *Szczepienia*

Immunosupresyjne działanie azatiopryny może wywołać nietypową i potencjalnie szkodliwą dla pacjenta reakcję na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Dlatego nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u pacjentów leczonych azatiopryną (patrz punkt 4.4).

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 leczniczych 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.

### Wpływ jednocześnie stosowanych leków na azatioprynę

#### *Rybawiryna*

Rybawiryna hamuje aktywność enzymu dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH), prowadząc do zmniejszonego wytwarzania aktywnych nukleotydów 6-tioguaninowych. Opisywano ciężką mielosupresję po jednoczesnym zastosowaniu azatiopryny i rybawiryny, dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2 „Metabolizm”).

### *Cytostatyki/leki hamujące czynność szpiku kostnego*

Należy unikać, jeśli to możliwe, jednoczesnego stosowania cytostatyków lub leków o działaniu mielosupresyjnym, takich jak penicylamina. Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące wystąpienia poważnych zaburzeń hematologicznych na skutek interakcji azatiopryny z kotrimoksazolem.

Donoszono również o możliwości wystąpienia zaburzeń hematologicznych na skutek jednoczesnego podawania azatiopryny i inhibitorów ACE.

Istnieją sugestie, że cymetydyna i indometacyna mogą działać mielosupresyjnie, a działanie to może być nasilone przez jednoczesne podawanie azatiopryny.

### *Allopurynol/oksypurynol/tiopurynol*

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co ogranicza przekształcenie biologicznie aktywnego kwasu 6-tioinozynowego do biologicznie nieaktywnego kwasu 6-tiomoczowego. Dawkę 6-merkaptopuryny i azatiopryny należy zmniejszyć do 25% zwykłej dawki, jeśli leki te są stosowane jednocześnie z allopurynolem, oksypurynolem i (lub) tiopurynolem (patrz punkt 4.2).

### *Aminosalicylany*

W warunkach *in vitro* i *in vivo* dowiedziono, że pochodne aminosalicylanów (np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna) hamują aktywność metylotransferazy tiopuryny (TPMT). Dlatego może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek azatiopryny, jeśli podaje się ją razem z pochodnymi aminosalicylanów (patrz także punkt 4.4).

### *Metotreksat*

Metotreksat podawany doustnie w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. zwiększał wartość AUC 6-merkaptopuryny o około 31%, a metotreksat podawany dożylnie w dawkach 2 lub 5 g/m<sup>2</sup> pc. odpowiednio o 69% i 93%. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny z metotreksatem w dużej dawce, dawkę należy dostosować w celu utrzymania odpowiedniej liczby krwinek białych.

## Wpływ azatiopryny na inne leki

### *Leki przeciwzakrzepowe*

Opisano przypadki zahamowania przeciwzakrzepowego działania warfaryny i acenokumarolu podawanych jednocześnie z azatiopryną. Dlatego może być konieczne zastosowanie większych dawek leku przeciwzakrzepowego. Zaleca się, aby podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych i azatiopryny ściśle kontrolować parametry krzepnięcia.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Wykazano, że azatiopryna i jej metabolity przenikają w znaczących ilościach przez łożysko i przez płyn owodniowy od matki do płodu. Produktu Immunoprin nie należy stosować bez starannej oceny ryzyka i korzyści u kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę w najbliższej przyszłości. Dowody na teratogenne działanie azatiopryny u ludzi są niejednoznaczne. Tak jak w wypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, gdy którykolwiek z partnerów otrzymuje azatioprynę.

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 w płynie owodniowym. U szeregu noworodków, których matki otrzymywały azatioprynę w czasie ciąży, notowano leukopenię i (lub) małopłytkowość.

Po wewnątrzmacicznej ekspozycji na azatioprynę w skojarzeniu z prednizonem obserwowano przemijające osłabienie czynności układu odpornościowego. W przypadkach skojarzonego leczenia azatiopryną z prednizolonem 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. Jednoczesne karmienie piersią i leczenie azatiopryną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Patrz punkt 4.4 „Wpływ na płodność”.

### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Na podstawie właściwości farmakologicznych azatiopryny nie można przewidzieć niekorzystnego wpływu produktu leczniczego na wykonywanie tych czynności.

### 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 ( $\geq 1/10$ )	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 ( $< 1/10\ 000$ ), 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 (RZS)		
Nowotwory łagodne i złośliwe		Do 2,8% pacjentów po przeszczepie allogenicznym nerki (wg malejącej częstości): rak kolczystokomórkowy skóry, chłoniaki nieziarnicze, rak szyjki macicy, mięsak Kaposi'ego, rak sromu	Poprzeszczepiona choroba limfoproliferacyjna		Ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia - u $> 50\%$ pacjentów z allogenicznym przeszczepem	Małopłytkowość, niedokrwistość. Istotna leukopenia u 5,3% pacjentów z RZS.		Granulocytopenia, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość	

	nerki (istotna u 16%) - u 28% pacjentów z RZS, - u 15% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna			megaloblastyczna, hipoplazja układu czerwono krwinkowego	
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 RZS)	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		Zaburzenia czynności	Działanie	Zagrażająca życiu	



wątroby i dróg żółciowych		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.	hepatotoksyczne u <1% pacjentów z RZS	choroba wenookluzyjna 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.

### 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww.

Departamentu}

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Niewyjaśnione zakażenie, owrzodzenie gardła, wybroczyny i krwawienie są głównymi objawami przedawkowania azatiopryny. Wynikają one z zahamowania czynności szpiku kostnego, które może być największe po upływie 9 do 14 dni. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne po przedawkowaniu przewlekłym niż po ostrym, jednorazowym przedawkowaniu. Istnieje doniesienie o przyjęciu jednorazowo 7,5 g azatiopryny.

Bezpośrednim objawem działania toksycznego po przedawkowaniu były nudności, wymioty i biegunka, a następnie nieznaczna leukopenia i niewielkie zaburzenia czynności wątroby. Powrót do zdrowia przebiegał bez zakłóceń.

### Leczenie

Nie ma swoistej odtrutki na azatioprynę. Należy ściśle kontrolować morfologię krwi i stosować ogólne metody podtrzymujące, a w razie konieczności przetoczyć krew. Po przedawkowaniu azatiopryny próby jej usunięcia z organizmu (np. podanie węgla aktywnego) mogą nie być skuteczne, jeśli nie zostaną podjęte w ciągu 60 minut od przedawkowania.

Dalsze postępowanie zależy od obrazu klinicznego lub zaleceń krajowego centrum zatruc (jeśli jest dostępne).

Azatiopryna podlega częściowo dializie, ale wartość dializy u pacjentów, którzy przedawkowali azatioprynę, nie jest znana.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa terapeutyczna i kod ATC: leki przeciwnowotworowe i immunosupresyjne: L04AX01

Mechanizm działania

Azatiopryna jest prolekiem 6-merkaptopuryny (6-MP). 6-MP jest nieaktywna, ale działa jak antagonistą puryn i do aktywności immunosupresyjnej wymaga wychwytu przez komórki i wewnątrzkomórkowego anabolizmu do nukleotydów tioguaniny (TGN). Nukleotydy tioguaniny i inne metabolity (np. rybonukleotydy 6-metylo-merkaptopuryny) hamują syntezę *de novo* puryn i wzajemne przemiany nukleotydów purynowych. Nukleotydy tioguaniny są także wbudowywane w kwasy nukleinowe, co przyczynia się do działania immunosupresyjnego leku. Inne możliwe mechanizmy działania azatiopryny obejmują hamowanie wielu szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych i zapobieganie w ten sposób proliferacji komórek biorących udział w powstawaniu i wzmacnianiu odpowiedzi immunologicznej.

Ze względu na opisane mechanizmy, działanie lecznicze azatiopryny może być widoczne dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Aktywność cząstki metylnitroimidazolowej, metabolitu azatiopryny, ale nie 6-MP, nie została jasno określona. Jednak wydaje się, że w kilku układach modyfikuje ona aktywność azatiopryny w porównaniu z aktywnością 6-MP.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w osoczu nie są dobrze skorelowane ze skutecznością terapeutyczną lub toksycznością azatiopryny.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji azatiopryny w stanie stacjonarnym jest nieznana.

Średnia ( $\pm$ OS) pozorna objętość dystrybucji 6-MP wynosi 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, chociaż wartość ta może być niedoszacowana, gdyż klirens 6-MP zachodzi w całym organizmie (nie tylko w wątrobie).

Stężenie 6-MP w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dożylnym lub doustnym jest małe lub nieistotne.

### Metabolizm

W warunkach *in vivo* azatiopryna jest szybko rozkładana przez s-transferazę glutationową do 6-MP i cząstki metylnitroimidazolowej. 6-MP łatwo przenika przez błony komórkowe i jest w znacznym stopniu metabolizowana w szeregu wieloetapowych szlaków do czynnych i nieczynnych metabolitów, bez przeważającego udziału żadnego z enzymów. Ze względu na złożony metabolizm, zahamowanie jednego enzymu nie wyjaśnia wszystkich przypadków braku skuteczności i (lub) wyraźnej mielosupresji. Dominującymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm 6-MP lub jej metabolitów są: polimorficzny enzym S-metylotransferaza tiopurynowa (TPMT) (patrz punkt 4.4:

Aminosalicylany), oksydaza ksantynowa (patrz punkt 4.5: Allopurynol/oksypurynol/tiopurynol), dehydrogenaza monofosforanu inozyny (IMPDH) (patrz punkt 4.5: Rybawiryna)

i fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa (HPR1). Dodatkowymi enzymami uczestniczącymi w powstawaniu czynnych i nieczynnych metabolitów są: syntetaza monofosforanu guanozyny (GMPS, tworząca TGN) i pirofosfataza trifosforanu inozyny (ITP-aza).

Azatiopryna jest także metabolizowana przez oksydazę aldehydową do 8-hydroksyazatiopryny, która może być aktywna.

Inne szlaki prowadzą także do powstawania licznych nieczynnych metabolitów.

Istnieją dowody, że polimorfizmy genów kodujących różne układy enzymów włączonych w metabolizm azatiopryny mogą prognozować niepożądane reakcje na leczenie azatiopryną.

### *S-metylotransferaza tiopurynowa (TPMT)*

Aktywność TPMT jest odwrotnie proporcjonalna do stężenia w erytrocytach nukleotydu tioguaniny, pochodnej 6-MP - większe stężenia nukleotydu tioguaniny powodują większą redukcję liczby krwinek białych i neutrofilów. U osób z niedoborem TPMT stwierdza się bardzo duże stężenia cytotoksycznego nukleotydu tioguaniny.

Oznaczenie genotypu może określić wzór alleli u pacjenta. Obecnie 3 allele (TPMT\*2, TPMT\*3A i TPMT\*3C) występują u około 95% osób ze zmniejszoną aktywnością TPMT. Około 0,3% (1:300) pacjentów ma dwa niefunkcjonalne allele (niedobór homozygotyczny) genu TPMT i niewielką lub niewykrywalną aktywność enzymu. Około 10% pacjentów ma jeden niefunkcjonalny allel TPMT (niedobór heterozygotyczny), co jest przyczyną małej lub umiarkowanej aktywności TPMT, a 90% osób ma dwa funkcjonalne allele i prawidłową aktywność TPMT. Może także istnieć grupa około 2% osób z bardzo dużą aktywnością TPMT. Testowanie fenotypu określa poziom nukleotydów tiopurynowych lub aktywność TPMT w krwinkach czerwonych i może być źródłem ważnych informacji (patrz punkt 4.4).

### Wydalenie

Po 24 godzinach od podania doustnego 100 mg azatiopryny znakowanej <sup>35</sup>S 50% radioaktywności było wydalone w moczu, a 12% z kałem. Głównym związkiem w moczu był nieaktywny utleniony metabolit, kwas tiomoczowy. Mniej niż 2% dawki było wydalone w moczu w postaci azatiopryny lub

6-MP. Azatiopryna ma wysoki współczynnik ekstrakcji z całkowitym klirensiem większym niż 3 l/min u zdrowych ochotników. Brak danych dotyczących klirensu nerkowego lub okresu półtrwania azatiopryny. Klirens nerkowy 6-MP i jej okres półtrwania wynoszą, odpowiednio, 191 ml/min/m<sup>2</sup> oraz 0,9 godziny.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie prowadzono swoistych badań z udziałem osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Badania z azatiopryną nie wykazały, aby farmakokinetyka 6-MP różniła się u pacjentów z moczną i pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponieważ niewiele wiadomo o czynnych metabolitach azatiopryny w zaburzeniach czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z takimi zaburzeniami (patrz punkt 4.2).

Azatiopryna i (lub) jej metabolity są usuwane metodą hemodializy. Ośmiogodzinna dializa usuwa około 45% radioaktywnych metabolitów.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Badanie z zastosowaniem azatiopryny przeprowadzono w trzech grupach pacjentów po przeszczepieniu nerki: bez choroby wątroby, z zaburzeniami czynności wątroby (ale nie z marskością) oraz z zaburzeniami czynności wątroby i marskością. Badanie wykazało, że ekspozycja na 6-merkaptopurynę była 1,6 raza większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (ale bez marskości) i 6 razy większa u pacjentów z zaburzeniami czynności i marskością wątroby, w porównaniu z pacjentami bez choroby wątroby. Dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Teratogenność

Badania na ciężarnych szczurach, myszach i królikach, które otrzymywały azatioprynę w dawkach od 5 do 15 mg/kg mc./dobę przez cały okres organogenezy, wykazały występowanie wad wrodzonych płodów o różnym stopniu nasilenia.

Działanie teratogenne obserwowano też u królików po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę.

## **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 wypadku 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.03.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.07.2013 r.

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

12.02.2014 r.