

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azafalk, 75 mg, tabletki powlekane

Azafalk, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg lub 100 mg azatiopryny.

Produkt Azafalk 75 mg, tabletki powlekane zawiera laktozę jednowodną w ilości 87 mg na tabletkę.

Produkt Azafalk 100 mg, tabletki powlekane zawiera laktozę jednowodną w ilości 116 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, posiadające oznaczenie odpowiednio „75” lub „100” na jednej stronie.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Azafalk jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w profilaktyce odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, płuca lub trzustki.

Azafalk jest stosowany jako immunosupresyjny antymetabolit w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle kortykosteroidami) i (lub) metodami leczenia, które wpływają na odpowiedź immunologiczną.

Działanie terapeutyczne jest widoczne dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia i obejmuje zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów tzw. „efekt oszczędzający steroidy”, tym samym zmniejszając toksyczność związaną z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów w dużych dawkach.

Azafalk jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz metodami leczenia w ciężkich przypadkach niżej wymienionych chorób u pacjentów, którzy nie tolerują steroidów lub którzy są zależni od steroidów i u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, pomimo stosowania dużych dawek steroidów:

- ciężkie, czynne reumatoidalne zapalenie stawów, którego nie można kontrolować za pomocą mniej toksycznych leków (leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby – LMPCh)
- ciężka lub umiarkowanie ciężka zapalna choroba jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna) lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- toczeń rumieniowaty układowy
- zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe
- autoimmunologiczne przewlekłe, czynne zapalenie wątroby
- guzkowe zapalenie tętnic
- autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna
- przewlekła oporna na leczenie idiopatyczna płamica 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, co zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia nudności.

Przeszczepienie narządów

W zależności od przyjętego 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./dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od wymagań klinicznych i tolerancji hematologicznej.

Dane wskazują na to, że leczenie produktem Azafalk należy stosować długotrwale, nawet gdy niezbędne jest podawanie małych dawek, ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Inne stany

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

Po uzyskaniu wyraźnej odpowiedzi terapeutycznej należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej utrzymującej działanie lecznicze. Natomiast jeżeli w ciągu trzech do sześciu miesięcy leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego. Dawki podtrzymujące mogą wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc./dobę do 3 mg/kg mc./dobę, w zależności od wskazania i indywidualnej reakcji na leczenie, w tym tolerancji hematologicznej.

Dawka stosowana w leczeniu czynnego przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia wątroby wynosi zazwyczaj od 1,0 do 1,5 mg/kg mc./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 produktu Azafalk jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Brak wystarczających danych, aby zalecić stosowanie produktu Azafalk w leczeniu młodzieńczego przewlekłego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego i guzkowego zapalenia tętnic.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak szczegółowych informacji o tolerancji produktu Azafalk przez pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się stosowanie dawek mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania (kontrolowanie morfologii krwi, patrz punkt 4.4).

W przypadku jednoczesnego stosowania allopurynolu, oksypurynolu lub tiopurynolu z azatiopryną, dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do 1/4 dawki początkowo stosowanej (patrz punkt 4.5).

Działanie terapeutyczne może wystąpić po tygodniach lub miesiącach leczenia.

Produkt leczniczy może być stosowany długotrwale, chyba że pacjent go nie toleruje.

Odstawianie produktu Azafalk należy przeprowadzać w sposób stopniowy, dokładnie monitorując stan pacjenta.

Nie należy kruszyć tabletek. Jeżeli warstwa powlekająca tabletkę jest uszkodzona lub tabletkę jest całkowicie pokruszona, należy unikać zanieczyszczenia nią powierzchni skóry oraz inhalacji cząstek tabletki do dróg oddechowych (patrz punkty 4.4 i 6.6)

W celu odpowiedniego dawkowania w leczeniu przewlekłym należy stosować inne produkty lecznicze, zawierające 25 mg substancji czynnej, jeżeli jest taka potrzeba.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (azatioprynę), 6-merkaptopurynę (metabolit azatiopryny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężkie zakażenia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub szpiku kostnego
- Zapalenie trzustki
- Stosowanie jakiegokolwiek żywej szczepionki, w szczególności przeciwko gruźlicy (BCG), ospie, żółtej febrze
- Ciąża, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Azafalk jest związane z potencjalnymi zagrożeniami; produktu nie należy przepisywać pacjentom, jeżeli nie jest możliwe odpowiednie monitorowanie jego działań toksycznych podczas leczenia.

- Podczas pierwszych ośmiu tygodni leczenia należy co najmniej raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi, wraz z oznaczeniem liczby płytek. Badanie należy wykonywać częściej w przypadku:
 - stosowania dużych dawek
 - pacjentów w podeszłym wieku
 - pacjentów z zaburzeniem czynności nerek
 - pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2)
 - pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności szpiku kostnego (patrz także punkt 4.2)
 - pacjentów z hipersplenizmem.

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

Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia owrzodzenia gardła, gorączki, zakażeń, wybroczyn, krwawienia lub innych objawów mielosupresji.

- W szczególności należy regularnie kontrolować czynność wątroby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.
- Niektóre osoby z dziedzicznym niedoborem enzymu metylotransferazy tiopuryny (TMPT) mogą być wyjątkowo wrażliwe na mielosupresyjne działanie azatiopryny i podatne na rozwinięcie szybko postępującej depresji szpiku kostnego po rozpoczęciu leczenia azatiopryną. Zjawisko to może być nasilone w przypadku jednoczesnego stosowania leków hamujących aktywność TMPT, takich jak olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna. Zgłaszano również, że zmniejszona aktywność TMPT zwiększa ryzyko wystąpienia białaczek wtórnych lub mielodysplazji u osób otrzymujących 6-merkaptopurynę (czynny metabolit azatiopryny) w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.8).
- Ograniczone dane wskazują, że produkt Azafalk nie jest skuteczny u pacjentów z dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lescha-Nyhana). W związku z tym nie należy stosować produktu Azafalk w tej grupie pacjentów.
- W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny z produktem Azafalk należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.5).
- Odstawienie produktu Azafalk może spowodować ciężkie nasilenie choroby, np. w przypadku tocznia rumieniowatego układowego z zapaleniem nerek, zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, guzkowego zapalenia tętnic, przewlekłej odpornej na leczenie idiopatycznej płamicy małopłytkowej, niedokrwistości hemolitycznej autoimmunologicznej, ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby.
- Odstawianie produktu Azafalk powinno zawsze odbywać się w sposób stopniowy pod ścisłą kontrolą lekarza.

- W przypadku jednoczesnego stosowania szczepionek inaktywowanych lub anatoksyn z produktem Azafalk należy kontrolować odpowiedź immunologiczną, określając miana przeciwciał.
- U pacjentów przyjmujących produkt Azafalk występowała większa liczba przypadków nowotworów skóry. Nowotwory obserwowano głównie na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych. Należy ostrzec pacjentów aby unikali nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne oraz promieniowanie UV i w regularnych odstępach czasu badali skórę (patrz punkt 4.8).
- Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewyleczonymi ostrymi zakażeniami (patrz punkt 4.3).
- Pacjenci przyjmujący jednocześnie cytostatyki mogą przyjmować produkt Azafalk wyłącznie pod nadzorem medycznym.

Mutagenność

Wykazano występowanie zaburzeń chromosomalnych u mężczyzn i kobiet leczonych azatiopryną. Trudno jest ocenić rolę azatiopryny w powstawaniu tych zaburzeń.

Rakotwórczość (patrz również punkt 4.8)

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu występuje zwiększone ryzyko chłoniaków nieziarniczych i innych nowotworów złośliwych, a szczególnie raków skóry (czerniaka i nowotworów innych niż czerniak), mięsaków (mięsaka Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy *in situ*. Wydaje się, że ryzyko jest związane z intensywnością i czasem trwania leczenia immunosupresyjnego, a nie ze stosowaniem określonego leku. Istnieją doniesienia o tym, że zmniejszenie dawki leku immunosupresyjnego lub jego odstawienie może wiązać się z częściową lub całkowitą regresją chłoniaków nieziarniczych i mięsaka Kaposiego.

Uwagi dotyczące postępowania z produktem leczniczym:

Azatiopryna ma działanie mutagenne i potencjalnie rakotwórcze. Podczas obchodzenia się z lekiem konieczne jest podjęcie odpowiednich środków ostrożności. Jest to szczególnie istotne u pielęgniarek będących w ciąży (patrz punkt 6.6).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- a) Allopuryinol, oksypuryinol oraz tiopuryinol hamują metabolizm azatiopryny poprzez blokowanie enzymu oksydazy ksantynowej. W przypadku jednoczesnego stosowania allopuryinolu, oksypuryinolu i (lub) tiopuryinolu dawkę azatiopryny należy zmniejszyć do 1/4 dawki pierwotnej (patrz punkt 4.2).
- b) Dowiedziono, że azatiopryna antagonizuje działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, takich jak kurara, d-tubokuraryna i pankuronium. Dane doświadczalne potwierdzają, że azatiopryna odwraca blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywoływaną przez d-tubokurarynę i nasila blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywoływaną przez sukcyntylocholiny. Należy zalecić pacjentom, aby przez planowanym zabieg informowali anestezjologa, że są leczeni produktem Azafalk.

- c) W przypadku stosowania azatiopryny w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna lub takrolimus, należy wziąć pod uwagę zwiększone działanie immunosupresyjne.
- d) Obserwowano występowanie interakcji między azatiopryną i infliksymabem w trakcie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. U pacjentów otrzymujących jednocześnie azatioprynę występowało przemijające zwiększenie stężenia 6-TGN (nukleotydu 6-tioguaniny, czynnego metabolitu azatiopryny) oraz zmniejszenie średniej liczby leukocytów w pierwszych tygodniach po infuzji infliksymabu. Parametry powracały do wcześniejszych wartości po 3 miesiącach.
- e) W przypadku jednoczesnego stosowania azatiopryny z pochodnymi kwasu aminosalicylowego takimi jak olsalazyna, mesalazyna i sulfasalazyna istnieje ryzyko nasilonego działania mielosupresyjnego azatiopryny, na skutek hamowania jej metabolizmu w wątrobie (patrz punkt 4.4).
- f) Opisywano przypadki zahamowania przeciwzkrzepowego działania warfaryny i fenpropionu podawanych jednocześnie z azatiopryną. W związku z tym należy dokładnie monitorować parametry krzepnięcia krwi.
- g) Jednoczesne stosowanie azatiopryny i inhibitorów ACE, trimetoprymu z sulfametaksazolem, cymetydyny lub indometacyny zwiększa ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).
- h) Jednoczesne stosowanie azatiopryny i leków o właściwościach mielosupresyjnych i (lub) cytotoksycznych może nasilać działanie mielotoksyczne. Dotyczy to również leczenia mielosupresyjnego zakończonego na krótko przed rozpoczęciem leczenia azatiopryną (patrz punkt 4.4).
- i) W testach *in vitro* wykazano, że furosemid zmniejsza metabolizm azatiopryny w tkance wątrobowej u ludzi. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.
- j) Działanie immunosupresyjne azatiopryny może prowadzić do atypowej i potencjalnie szkodliwej odpowiedzi na żywe szczepionki; tym samym, z przyczyn teoretycznych, podawanie żywych szczepionek pacjentom otrzymującym produkt Azafalk jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
- k) Osłabiona odpowiedź na szczepionki inaktywowane jest prawdopodobna. U pacjentów otrzymujących w leczeniu skojarzonym produkt Azafalk i kortykosteroidy obserwowano osłabienie odpowiedzi na szczepionkę przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B. W badaniu klinicznym obejmującym niewielką liczbę pacjentów wykazano, że standardowe dawki terapeutyczne azatiopryny nie wywierały szkodliwego wpływu na reakcję organizmu po podaniu poliwalentnej szczepionki przeciwko pneumokokom (ocenione na podstawie średniego stężenia swoistych przeciwciał antyotoczkowych; patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Produktu Azafalk nie wolno stosować u pacjentek w ciąży bez dokładnego oszacowania korzyści i ryzyka wynikających z leczenia (patrz punkt 4.3). W badaniach na zwierzętach azatiopryna miała działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Azatioprynę i jej metabolity wykrywano w małych stężeniach we krwi płodu i w płynie owodniowym po podaniu kobietom ciężarnym. U niektórych noworodków, których matki przyjmowały azatioprynę podczas ciąży, odnotowano leukopenię i (lub) trombocytopenię. Należy zwrócić szczególną uwagę na kontrolowanie parametrów hematologicznych krwi podczas ciąży i zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia leukopenii. Zarówno mężczyźni jak i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia azatiopryną oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Dotyczy to również pacjentów z zaburzeniami płodności z

powodu przewlekłej mocznicy, ponieważ ustępują one na ogół po przeszczepieniu nerki. Opisywano niekorzystny wpływ azatiopryny na skuteczność wewnątrzmacicznych wkładek antykoncepcyjnych. W związku z tym zaleca się stosowanie innych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych.

Po ekspozycji *in utero* na azatioprynę w skojarzeniu z prednizonem obserwowano przemijające osłabienie czynności układu immunologicznego u noworodków. W przypadku leczenia skojarzonego azatiopryną i prednizonem opisywano przypadki opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego oraz przedwczesnych porodów. Odległe następstwa powyższych właściwości azatiopryny nie są znane, ale wiele dzieci narażonych na działanie substancji *in utero* osiągnęło wiek dziesięciu lat bez zgłaszania jakichkolwiek zaburzeń.

Wpływ na płodność

Ustąpieniu przewlekłej niewydolności nerek dzięki przeszczepieniu nerki i stosowaniu produktu Azafalk towarzyszyła większa płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet będących biorcami przeszczepu (informacje dotyczące antykoncepcji patrz powyżej).

Karmienie piersią

W sianie i mleku kobiet leczonych azatiopryną wykazano obecność 6-merkaptopuryny, czynnego metabolitu azatiopryny. Jednoczesne karmienie piersią i przyjmowanie produktu Azafalk jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych leku, takich jak zawroty głowy, oraz z uwagi na indywidualne różnice w występowaniu tych działań u różnych osób, leczenie azatiopryną może niekorzystnie wpływać na zdolność czynnego udziału w ruchu drogowym i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Ma to znaczenie szczególnie w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Szacuje się, że działania niepożądane mogą wystąpić u około 15% pacjentów. Rodzaj, częstość oraz nasilenie działań niepożądanych zależą od dawki azatiopryny oraz czasu trwania leczenia, jak również od choroby podstawowej pacjenta oraz od jednocześnie stosowanych leków.

Głównym działaniem niepożądanym azatiopryny jest zależne od dawki, na ogół przemijające zahamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się głównie w postaci leukopenii, trombocytopenii i niedokrwistości. Leukopenia może wystąpić u ponad 50% pacjentów leczonych standardowymi dawkami azatiopryny.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

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

nieznane (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci po przeszczepieniu otrzymujący azatioprynę w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Bardzo często: zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne.

Pacjenci leczeni z innych wskazań.

Niezbyt często: zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne.

U pacjentów otrzymujących azatioprynę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, szczególnie kortykosteroidami, stwierdzono zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne.

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

Rzadko: nowotwory w tym chłoniaki nieziarnicze, raki skóry (czerniak i inne niż czerniak), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy *in situ*, ostra białaczka szpikowa oraz mielodysplazja (patrz również punkt 4.4)

Ryzyko wystąpienia chłoniaka nieziarniczego i innych nowotworów złośliwych, szczególnie raka skóry (czerniak i innego niż czerniak), mięsaka (Kaposiego i innych) oraz raka szyjki macicy *in situ*, jest podwyższone u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, a zwłaszcza u pacjentów po przeszczepieniach otrzymujących agresywne leczenie. W związku z czym terapię taką należy utrzymywać na najniższym poziomie zapewniającym działanie lecznicze. Wydaje się, że podwyższone ryzyko wystąpienia chłoniaków nieziarnicznych wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów poddawanych immunosupresji w porównaniu z populacją ogólną jest związane co najmniej częściowo z samą chorobą. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej białaczki szpikowej oraz mielodysplazji (niektóre w związku z zaburzeniami 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 czerwonekrwinkowego.

Leczenie azatiopryną może być związane z wystąpieniem zależnego od dawki, zazwyczaj odwracalnego zahamowania czynności szpiku kostnego, najczęściej objawiającego się w postaci leukopenii, ale czasem również w postaci niedokrwistości i trombocytopenii, a rzadko w postaci agranulocytozy, pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej. Występuje ono szczególnie często u pacjentów z predyspozycjami do wystąpienia mielotoksyczności, takich jak osoby z niedoborami TMPT, niewydolnością nerek lub wątroby oraz chorych, u których nie jest możliwe zmniejszenie dawki azatiopryny podczas leczenia skojarzonego z allopurynolem. Występowało odwracalne, zależne od dawki zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych oraz średniego stężenia hemoglobiny w krwinkach czerwonych w związku z leczeniem azatiopryną. Obserwowano również megaloblastyczne zmiany w szpiku, jednak ciężka niedokrwistość megaloblastyczna oraz hipoplazja układu czerwonekrwinkowego występują rzadko.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna rozplywna martwica naskórka.

Sporadycznie po podaniu azatiopryny opisywano występowanie kilku różnych zespołów klinicznych, które wydają się być idiosynkratycznymi przejawami reakcji nadwrażliwości. Do objawów klinicznych należą: złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, gorączka, dreszcze, wyprysk, wysypka, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśniowe, bóle stawowe, niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i zastój żółci (patrz zaburzenia wątroby i dróg żółciowych). W wielu przypadkach po ponownym zastosowaniu azatiopryny potwierdzono związek z leczeniem. Natychmiastowe odstawienie azatiopryny i zastosowanie leczenia wspomagającego układ krążenia, jeżeli jest taka potrzeba, doprowadzały do ustąpienia większości przypadków.

Inne istotne choroby podstawowe przyczyniały się do rzadko zgłaszanych przypadków zgonu. Po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na azatioprynę należy w każdym przypadku dokładnie rozważyć konieczność dalszego stosowania azatiopryny.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: przemijające zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności i jadłowstręt, rzadko z wymiotami.

Niezbyt często: zapalenie trzustki.

Rzadko: zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków i perforacja jelita, opisywane u pacjentów po przeszczepieniach, biegunka o ciężkim przebiegu opisywana u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.

Po pierwszym podaniu azatiopryny nudności odczuwa mniejszość pacjentów. Działanie to wydaje się być łagodzone przez przyjmowanie tabletek w trakcie spożywania posiłków (patrz punkt 4.2). Ciężkie powikłania, w tym zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków i perforacja jelita opisywano u pacjentów po przeszczepieniach, poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Jednak nie określono w sposób jasny ich etiologii, a wpływ może mieć stosowanie dużych dawek kortykosteroidów. Biegunkę o ciężkim przebiegu, nawracającą po ponownym zastosowaniu leku, opisywano u pacjentów leczonych azatiopryną z powodu nieswoistych zapaleń jelit.

Występowanie zapalenia trzustki opisywano u niewielkiego procenta pacjentów leczonych azatiopryną, najczęściej u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub ze zdiagnozowanym nieswoistym zapaleniem jelit. Istnieją trudności w powiązywaniu występowania zapalenia trzustki ze stosowaniem określonego leku, jednak w niektórych przypadkach po ponownym zastosowaniu potwierdzono związek z leczeniem azatiopryną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zastój żółci i pogorszenie wyników badań czynności wątroby

Rzadko: zagrażające życiu uszkodzenie wątroby

Opisywano sporadycznie przypadki zastoju żółci oraz pogorszenia czynności wątroby w związku z leczeniem azatiopryną, które na ogół ustępują po przerwaniu leczenia. Może to być związane z objawami reakcji nadwrażliwości (patrz reakcje nadwrażliwości).

Rzadko występujące, ale zagrażające życiu uszkodzenie wątroby, związane z przewlekłym stosowaniem azatiopryny opisywano przede wszystkim u osób po przeszczepieniach. Histologicznie

stwierdzano poszerzenie zatok wątrobowych, plamicę wątrobową, weno-okluzyjną chorobę wątroby oraz guzkowy rozrost regeneracyjny wątroby. Jeżeli na podstawie objawów klinicznych podejrzewa się weno-okluzyjną chorobę wątroby, należy na stałe odstawić azatioprynę. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało tymczasową lub stałą poprawę obrazu histologicznego wątroby oraz zmniejszenie nasilenia objawów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: łysienie.

Łysienie opisywano u niektórych pacjentów przyjmujących azatioprynę lub inne leki immunosupresyjne. W wielu przypadkach objaw ten ustępował samoistnie pomimo kontynuowania leczenia. Związek pomiędzy łysieniem i leczeniem azatiopryną pozostaje niepewny.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zakażenia o niejasnym pochodzeniu, owrzodzenia błony śluzowej gardła, wybroczyny oraz krwawienia są głównymi objawami przedawkowania azatiopryny i wynikają z zahamowania czynności szpiku kostnego, które może być największe po 9-14 dniach. Objawy te częściej występują wskutek przewlekłego przedawkowania niż w przypadku ostrego przedawkowania. Opisano przypadek pacjenta, który przyjął w jednej dawce 7,5 g azatiopryny. Do natychmiastowo występujących działań niepożądanych należały nudności, wymioty i biegunka, po których stwierdzono łagodną leukopenię i łagodne zaburzenia czynności wątroby. Pacjent wyzdrowiał bez powikłań.

Leczenie

Brak swoistej odtrutki na azatioprynę. Stosuje się płukanie żołądka. Następnie konieczne jest monitorowanie stanu pacjenta, w tym parametrów hematologicznych, co umożliwia natychmiastowe podjęcie leczenia ewentualnych działań niepożądanych. Nie określono korzyści z dializowania pacjentów, którzy przedawkowali azatioprynę, chociaż można ją częściowo usunąć za pomocą dializy.

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-MP i 1-metylo-4-nitro-5-tioimidazolu.

6-MP łatwo przenika przez błony komórkowe do wnętrza komórek, gdzie jest przekształcana do szeregu pochodnych tiolowych puryn, w tym do kwasu tiiozynowego, który jest głównym czynnym nukleotydem. Szybkość tej przemiany różni się u różnych osób. Nukleotydy nie przenikają przez błony komórkowe, dlatego nie są obecne w płynach ustrojowych. Niezależnie od tego, czy 6-MP jest podawana bezpośrednio lub jest uzyskiwana *in vivo* z azatiopryny, jest ona eliminowana głównie w postaci nieczynnego, utlenionego metabolitu, kwasu tiomocowego. Ten proces utleniania umożliwia oksydaza ksantynowa, enzym, którego aktywność jest hamowana przez allopurynol. Nie określono dokładnie aktywności pochodnej metylnitroimidazolowej. Porównując działanie azatiopryny i 6-MP na kilka układów, wydaje się, że pochodna metyloimidazolowa wywiera wpływ na działanie leku. Określenie stężenia azatiopryny lub 6-MP w osoczu nie ma wartości prognostycznej w odniesieniu do skuteczności lub toksyczności tych związków.

Azatiopryna wywiera działanie na odpowiedź immunologiczną oraz wzrost guzów. Jej główna rola polega na hamowaniu odpowiedzi immunologicznej i chociaż dokładny mechanizm umożliwiający osiągnięcie tego działania nie jest znany, sugeruje się następujące mechanizmy działania:

- i. Uwolnienie 6-MP, która działa jako antymetabolit puryn.
- ii. Ewentualne blokowanie grup –SH poprzez alkilację.
- iii. Hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych, tym samym zapobieganie proliferacji i aktywności komórek układu immunologicznego (limfocytów B i T)
- iv. Uszkodzenie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) poprzez wbudowanie w jego cząsteczkę analogów tiolowych puryn.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 1–2 godzin po podaniu dawki.

Azatiopryna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich narządów. Okres półtrwania w osoczu wynosi 3–5 godzin. Zaledwie 30% produktu leczniczego wiąże się z białkami osocza. 12,5% przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Azatiopryna podlega intensywnemu metabolizmowi do kwasu 6-tioinozynowego i rybonukleotydu metylomerkaptopurynowego, które są częściowo odpowiedzialne za działanie produktu leczniczego.

Działanie *in vivo* jest bardziej złożone z powodu działania metylo-nitroimidazolu, którego obecność również stwierdzono.

Do 50% dawki jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu, zaś około 10% jest wydalane w postaci niezmienionej. Zaledwie 12,6% dawki jest wydalane z kałem po 48 godzinach. Brak dowodów na krążenie wątrobowo-jelitowe.

U pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek może być konieczne zmniejszenie dawki, prawdopodobnie na skutek zmniejszonego wydalania czynnych metabolitów azatiopryny.

Metabolizm azatiopryny jest również zmieniony u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Ograniczeniu ulega przekształcanie do postaci czynnej, zwłaszcza rozkład do wydalanych metabolitów. (patrz punkt 4.2 oraz 4.4)

U kobiet przyjmujących azatioprynę wykazano obecność w sianie i mleku merkaptopuryny, czynnego metabolitu azatiopryny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano, że azatiopryna ma działanie teratogenne oraz działanie letalne na zarodek u wielu gatunków zwierząt, z różnym stopniem wrażliwości u poszczególnych gatunków. U królików dawka dobową 5–15 mg/kg mc. w 6.–14. dniu ciąży powodowała wady szkieletu. U myszy i szczurów dawki dobowe 1–2 mg/kg mc. w 3.–12. dniu ciąży były letalne dla zarodków.

W wielu badaniach dotyczących działania genotoksycznego *in-vitro* i *in-vivo* azatiopryna miała właściwości mutagenne.

W długoterminowych badaniach działania rakotwórczego azatiopryny u myszy i szczurów opisywano zwiększoną częstość mięsaków limfatycznych (myszy) oraz guzów nabłonkowych i raków (szczury) po dawkach do 2-krotnie większych niż dawki terapeutycznej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu stearylofumarany
Skrobia żelowana
Powidon K25

Otoczka:

Makrogol 3350
Polisorbat 80
Alkohol poliwinylowy
Talk

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

Tabletki powlekane są dostępne w blistrach z PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Opakowanie zawiera 20, 30, 50, 60, 90 lub 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

Nie ma żadnego zagrożenia podczas przygotowania tabletek, pod warunkiem że otoczka tabletki jest nieuszkodzona. W takim przypadku żadne dodatkowe środki ostrożności nie są konieczne.

Jednak w przypadkach, gdy personel dzieli tabletki powlekane Azafalk, należy ściśle przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania z lekami cytotoksycznymi (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pozostała ilość produktów leczniczych oraz zanieczyszczone środki pomocnicze należy tymczasowo przechowywać w dobrze oznakowanych pojemnikach. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

W przypadku stwierdzenia oznak uszkodzenia, nie należy używać tabletek powlekanych Azafalk.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Niemcy

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

19816 - Azafalk, 75 mg
19817 - Azafalk, 100 mg

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

01.03.2012

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

.....