

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AZATHIOPRINE VIS, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 50 mg azatiopryny (*Azathioprinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna – 75 mg w jednej tabletkie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy jasnożółtej, obustronnie wypukłe, z oznakowaniem „A/50” i rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azathioprine VIS jest lekiem immunosupresyjnym. Stosowany jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami).

W chorobach o podłożu autoimmunologicznym,

takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna-piodermia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby; azatioprynę stosuje się, gdy:

a) choroby te są odporne na kortykosteroidy,

b) kortykosteroidy są przeciwwskazane,

lub

c) konieczne byłoby leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.

U pacjentów, u których występują działania niepożądane, azatioprynę stosuje się w celu zmniejszenia dawek podtrzymujących steroidów. Działania terapeutyczne wystąpić mogą po kilku tygodniach lub miesiącach leczenia.

Do leczenia umiarkowanych do ciężkich zapalnych chorób jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD, jak choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) u pacjentów, u których wymagane jest leczenie kortykosteroidami, u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów, u których choroba jest oporna na leczenie z zastosowaniem innego standardowego leczenia podstawowego.

Po przeszczepieniu narządów

takich jak: nerki, serce i wątroba. Produkt leczniczy stosuje się, aby wydłużyć czas przeżycia przeszczepianych narządów oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów niezbędnych po przeszczepieniu nerek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Azathioprine VIS w postaci tabletek należy stosować, gdy pacjent jest w stanie przyjmować leki doustnie. Lek najlepiej jest stosować po posiłku, popijając wodą.

Dawkowanie w przeszczepach u dorosłych i dzieci

Dawkę dobową azatiopryny można podać jednorazowo. Wielkość dawki należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i parametrów czynności szpiku kostnego (bez niebezpiecznego obniżenia liczby krwinek białych i płytek). Należy pamiętać o różnicach indywidualnych i występowaniu nadwrażliwości u około 0,3% populacji (patrz p.4.8).

W pierwszym dniu po przeszczepieniu narządu podaje się 5 mg/kg mc. na dobę, następnie dawkę podtrzymującą od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę. Dawkę tę należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji hematologicznej. Ze względu na zagrożenie odrzuceniem przeszczepu, leczenie azatiopryną należy prowadzić dożywotnio, nawet jeśli wymagane dawki leku są małe.

Dawkowanie w innych wskazaniach

W innych wskazaniach lek stosuje się u dorosłych i dzieci w dawce dobowej od 1 do 3 mg/kg mc. Po uzyskaniu wyraźnego efektu klinicznego należy rozważyć zmniejszenie dawki podtrzymującej do możliwie najmniejszej skutecznej. Dawka może wynosić od poniżej 1 mg/kg mc. do 3 mg/kg mc. Jeśli po 3 miesiącach leczenia stan pacjenta się nie poprawia, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Azathioprine VIS. Jednakże, u pacjentów z IBD, należy rozważyć czas trwania leczenia wynoszący przynajmniej 12 miesięcy a odpowiedź na leczenie może być klinicznie widoczna dopiero po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zaleca się podawanie mniejszych dawek, mieszczących się w dolnym zakresie zalecanego dawkowania. Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego lek trzeba podawać przez okres kilku tygodni do kilku miesięcy. Szczególną ostrożność należy zachować w razie kojarzenia azatiopryny z lekami immunosupresyjnymi o innym mechanizmie działania, takimi jak steroidy, cyklosporyna czy globulina antytymocytoza (ATG). Czasami, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek, u osób leczonych występują nudności, wymioty lub jadłowstręt. Objawy te można zmniejszyć przez podanie leku w podzielonych dawkach i po posiłku.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Pacjentom z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek zaleca się podawanie najmniejszych dawek zalecanych (1 mg /kg mc. na dobę) i kontrolę czynności układu krwiotwórczego. W razie wystąpienia objawów uszkodzenia układu krwiotwórczego (zakażenia, wybroczyny o nieznanym przyczynie, krwawienia lub inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego) lub wątroby, zaleca się zmniejszenie dawki leku.

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 występuje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem azatiopryny (6-merkaptopuryny) należy rozważyć przeprowadzenie genotypowania w celu identyfikacji wariantów genu NUDT15. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na azatioprynę, 6-merkaptopurynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Osoby nadwrażliwe na 6-merkaptopurynę mogą być również nadwrażliwe na azatioprynę.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Leukopenia.
- Mała aktywność metylotransferazy tiopurynowej (TPMT).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Azatiopryna ma działanie hepatotoksyczne. W trakcie stosowania produktu leczniczego należy rutynowo wykonywać badania czynności wątroby oraz obrazu morfologicznego krwi. W pierwszych 8 tygodniach stosowania azatiopryny badanie krwi należy przeprowadzać co najmniej raz na tydzień a nawet częściej, jeśli stosuje się duże dawki oraz w przypadku ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby. W późniejszym okresie leczenia częstość badań krwi można zmniejszyć, oznaczając elementy morfotyczne raz na miesiąc, a następnie przynajmniej raz na 3 miesiące. W razie zmniejszenia liczby leukocytów i (lub) płytek krwi poniżej granicy normy lub w razie wystąpienia innych działań niepożądanych, tj. zakażenia, krwawienia, należy zmniejszyć dawkę.

U pacjentów z niewydolnością wątroby, z wcześniej stwierdzoną chorobą wątroby lub otrzymujących inne potencjalnie hepatotoksyczne leczenie należy zachować ostrożność i systematycznie wykonywać pełne badanie ilościowe krwi oraz badania czynnościowe wątroby. Zgłaszano przypadki nadciśnienia wrotnego, nie będące następstwem marskości wątroby i (lub) choroby naczyń wrotnych i zatokowych. Wczesne objawy kliniczne obejmują nieprawidłowe wartości aktywności enzymów wątrobowych, łagodną żółtaczkę, trombocytopenię i splenomegalię (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjenta o objawach uszkodzenia wątroby i zalecić mu natychmiastowy kontakt z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Niedobór metylotransferazy tiopuryny (TPMT)

U osób z wrodzonym niedoborem metylotransferazy tiopuryny (TPMT) w szpiku, może dochodzić do nasilonej mielosupresji (zahamowania czynności szpiku), którą potęguje jednoczesne stosowanie azatiopryny z olsalazyną, mesalazyną lub sulfosalazyną (patrz punkt 4.5).

Zespół Lescha-Nyhana

Azatiopryna wykazuje niepełną skuteczność terapeutyczną u pacjentów z niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (zespół Lesch-Nyhana). Zaburzony metabolizm leku u tych osób ogranicza działanie farmakologiczne i dlatego nie zaleca się stosowania azatiopryny u pacjentów z tym zespołem.

Mutagenność z rakotwórczością lub rakotwórczość.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, obejmującemu azatioprynę, zwiększa się ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych i innych nowotworów złośliwych, w tym zwłaszcza nowotworów skóry (czerniaka i innych), mięsaków (Kaposiego i innych) 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 równocześnie podawanych leków immunosupresyjnych zwiększa ryzyko rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych zależnych od wirusa Epsteina-Barr (EBV).

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 zwiotezające

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.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Analogii puryn (azatiopryna i merkaptopuryna) mogą zakłócać szlak niacyny, potencjalnie prowadząc do niedoboru kwasu nikotynowego (pelagry). Zgłoszono przypadki pelagry podczas stosowania azatiopryny, zwłaszcza u pacjentów z przewlekłą chorobą zapalną jelit. Rozpoznanie pelagry należy rozważyć u pacjentów z miejscową wysypką barwnikową, zapaleniem żołądka i jelit oraz rozległymi zaburzeniami neurologicznymi, w tym pogorszeniem funkcji poznawczych. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie z zastosowaniem suplementacji niacyny/nikotynamidu i rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania azatiopryny.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posteriori reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

U pacjentów stosujących azatioprynę zgłaszano przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Jeśli u pacjentów przyjmujących azatioprynę wystąpią objawy wskazujące na PRES, takie jak ból głowy, zmiany stanu psychicznego, drgawki, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić diagnostykę obrazową. W przypadku rozpoznania PRES zaleca się odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego i drgawek oraz niezwłoczne przerwanie stosowania azatiopryny. W większości zgłoszonych przypadków objawy ustąpiły po odstawieniu azatiopryny i zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Zakażenia

U pacjentów leczonych azatiopryną (6-merkaptopuryną) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, występuje większa podatność na zakażenia wirusowe, grzybicze oraz bakteryjne, w tym ciężkie lub atypowe zakażenia, oraz reaktywacja wirusowa. U tych pacjentów choroby zakaźne i powikłania mogą być cięższe niż u pacjentów niepoddawanych terapii.

Przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć wcześniejsze zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV) lub narażenie na tego wirusa. Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną, jeśli to konieczne. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW B). Można uwzględnić miejscowe wytyczne, w tym terapię profilaktyczną w przypadkach, gdy w badaniach serologicznych uzyskano wynik dodatni. U pacjentów przyjmujących 6-merkaptopurynę w związku z ostrą białaczką limfatyczną (ang. *Acute Lymphocytic Leukemia*, ALL) zgłaszano przypadki sepsy neutropenicznej.

Pacjenci z wariantem genu NUDT15

U pacjentów z wrodzoną mutacją genu NUDT15 istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkiej toksyczności 6-merkaptopuryny, takiej jak wczesna leukopenia i łysienie, po normalnych dawkach terapii tiopurynowej. U tych pacjentów konieczne jest zmniejszenie dawki, w szczególności u pacjentów homozygotycznych względem wariantu genu NUDT15 (patrz punkt 4.2). Częstość występowania mutacji NUDT15 c.415C>T różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i wynosi około 10% u osób pochodzących z Azji Wschodniej, 4% u osób pochodzenia latynoskiego, 0,2% u Europejczyków i 0% osób pochodzenia afrykańskiego. W każdym przypadku konieczne jest ścisłe monitorowanie parametrów morfologicznych krwi.

Laktoza

Produkt leczniczy 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

Leki zwiotczające

Dane kliniczne wskazują, że azatiopryna osłabia działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających. Dane doświadczalne potwierdzają, że azathiopryna znosi blokadę nerwowo-

mięśniową wywołaną przez środki niedepolaryzujące, i wykazały, że azatiopryna nasila blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez środki depolaryzujące (patrz punkt 4.4). Azatiopryna osłabia działanie leków zwiotczających, takich jak tubokuraryna i pankuronium, nasila natomiast działanie sukcynylocholino.

Warfaryna

Azatiopryna osłabia działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (warfaryny).

Cytostatyki i (lub) produkty lecznicze hamujące czynność szpiku kostnego

Azatiopryna nasila działanie innych leków hamujących czynność szpiku, np. penicylaminy. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania. Istnieją sprzeczne doniesienia kliniczne dotyczące poważnych zaburzeń hematologicznych w wyniku interakcji azatiopryny z kotrimoksazolem. Zaburzenia hematologiczne mogą wystąpić podczas jednoczesnego podawania azatiopryny i kaptoprylu.

Jednoczesne podawanie azatiopryny, cymetydyny oraz indometacyny może zwiększać ryzyko zaburzeń hematologicznych.

Działanie azatiopryny może być osłabione przez podanie cysteiny i cytarabiny.

Objawy toksyczności mogą być także zwiększone podczas jednoczesnego podawania soli złota i leków przeciwmalarycznych.

Allopurynol/oksyapurynol/tiopurynol i inne inhibitory oksydazy ksantynowej

Allopurynol, oksypurynol i tiopurynol hamują aktywność oksydazy ksantynowej, co powoduje zmniejszenie konwersji aktywnego biologicznie kwasu 6-tioinozynowego do nieaktywnego biologicznie kwasu 6-tiomoczowego.

W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu, oksypurynolu i (lub) tiopurynolu z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, dawkę 6-merkaptopuryny oraz azatiopryny należy zmniejszyć do jednej czwartej dawki początkowej (patrz punkt 4.2). U pacjentów leczonych jednocześnie azatiopryną i allopurynolem zgłaszano przypadki zgonów.

Zgodnie z danymi nieklinicznymi inne inhibitory oksydazy ksantynowej, takie jak febuksostat, mogą wydłużać czas działania azatiopryny, co może prowadzić do nadmiernego hamowania czynności szpiku kostnego. Nie zaleca się ich jednoczesnego podawania, ponieważ dane pozwalające określić odpowiednie zmniejszenie dawki azatiopryną są niewystarczające.

Aminosalicylany

Aminosalicylany mogą nasilać działanie azatiopryny (np. olsalazyna, mesalazyna lub sulfasalazyna).

Szczepionki

Podczas stosowania azatiopryny pacjentów nie należy szczepić szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Możliwe jest osłabienie reakcji organizmu na szczepionkę zawierającą zabite drobnoustroje, np. przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby B.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na prawdopodobne właściwości teratogenne, produktu leczniczego Azathioprine VIS nie należy stosować w czasie ciąży. Stosowanie w ciąży jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne dla zdrowia matki, a stosowanie bezpieczniejszego leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane.

W związku ze stosowaniem azatiopryny zgłaszano sporadycznie cholestazę ciążową. Wczesne rozpoznanie i przerwanie stosowania azatiopryny może zminimalizować wpływ na płód. Jeśli potwierdzono cholestazę ciążową należy przeprowadzić dokładną ocenę korzyści dla matki i wpływu na płód.

Karmienie piersią

W czasie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu azatiopryny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Stosowanie azatiopryny może wiązać się z zależnym od dawki, zwykle odwracalnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego, najczęściej objawiającym się leukopenią, ale czasami także niedokrwistością i małopłytkowością, a rzadziej agranulozytozą, pancytopenią i niedokrwistością aplastyczną. Występują one zwłaszcza u pacjentów predysponowanych do mielotoksyczności, takich jak pacjenci z niedoborem enzymu TPMT i niewydolnością nerek lub wątroby, a także u pacjentów, u których nie udało się zmniejszyć dawki azatiopryny podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem (patrz punkty 4.2 i 4.5)

Zaburzenia układu immunologicznego

Obserwowano rzadko zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze, szczególnie w obrębie dróg oddechowych. Jest to problemem zwłaszcza u chorych po przeszczepach, otrzymujących skojarzoną terapię wielolekową.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym często: gorączka, bóle mięśni i stawów; rzadko wysypka i wykwity skórne; niezbyt często: rumień guzowaty; z częstością nieznaną: złe samopoczucie, zawroty głowy, dreszcze, świąd skóry.

W większości przypadków natychmiastowe odstawienie azatiopryny lub zmniejszenie dawki do połowy powodowało ustąpienie objawów. W razie wystąpienia nadwrażliwości na azatioprynę należy rozważyć odstawienie leku.

Po podaniu azatiopryny opisywano sporadyczne występowanie kilku różnych zespołów klinicznych, które wydają się być idiosynkratycznymi objawami nadwrażliwości. Objawami klinicznymi są: ogólne złe samopoczucie, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, gorączka, dreszcze, wykwity skórne, rumień guzowaty, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśni, bóle stawów, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby i cholestaza.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: pelagra.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posteriori reversible encephalopathy syndrome*, PRES), drżenie.

Zaburzenia naczyniowe

Często spadki ciśnienia krwi i zaburzenia rytmu serca, bardzo rzadko zapalenie naczyń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne, kiedy inne ciężkie choroby występujące jednocześnie przyczyniły się do zgonu pacjenta. U niektórych pacjentów leczonych azatiopryną oraz innymi lekami immunosupresyjnymi bardzo rzadko opisywano łysienie. W wielu przypadkach ustąpiło ono samoistnie mimo kontynuowania leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki leku.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często zwłaszcza po większych dawkach stwierdza się nudności, wymioty, jadłowstręt, niezbyt często biegunkę. Po pierwszym podaniu u nielicznych pacjentów mogą wystąpić nudności, można temu zapobiec podając lek po posiłkach.

U pacjentów leczonych azatiopryną z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, niezbyt często odnotowano przypadki ciężkiej biegunki, nawracającej po ponownym podaniu leku.

U pacjentów po przeszczepach narządów, leczonych immunosupresyjnie, bardzo rzadko odnotowano przypadki ciężkich powikłań, w tym zapalenia okrężnicy, zapalenia uchyłków i perforacji jelita.

Bardzo rzadko notowano zapalenie trzustki, szczególnie po przeszczepieniu nerek oraz u pacjentów na wrzodziejące zapalenie jelita.

Częstość nieznana: zapalenie ślinianki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często odnotowano zastój żółci i zaburzenie czynności wątroby, które zwykle przemijały po odstawieniu leku. Objawy te mogą być związane z reakcjami nadwrażliwości.

W związku z długotrwałym stosowaniem azatiopryny, odnotowano często przypadki uszkodzenia wątroby, stanowiące zagrożenie życia pacjenta. Zmiany histologiczne obejmowały poszerzenie zatok naczyń, plamicę wątrobową, zarostanie naczyń wątrobowych oraz regeneracyjny przerost guzkowy. W niektórych przypadkach odstawienie azatiopryny powodowało, tymczasowe lub trwałe, ustąpienie objawów i poprawę histopatologicznego obrazu wątroby.

Odnotowano przypadki nadciśnienia wrotnego nie związanego z marskością wątroby oraz choroby naczyń wrotnych i zatokowych, o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów długotrwanie leczonych lekami immunosupresyjnymi częściej stwierdza się choroby nowotworowe. Dotyczy to głównie pacjentów po przeszczepieniu narządów, którzy długo otrzymywali skojarzone leczenie immunosupresyjne, zawierające azatioprynę.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: nowotwory, w tym zespoły limfoproliferacyjne, rak skóry (czerniak i inne), mięsaki (Kaposiego i inne) oraz rak szyjki macicy *in situ* (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa (zespół Sweeta).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko opisywano odwracalne śródmiąższowe, polekowe zapalenie płuc.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia bakteryjne i wirusowe, zakażenia związane z neutropenią.

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 49-21-309, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Na skutek przedawkowania dochodzi początkowo do zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi. Dalszą konsekwencją może być silniejsze zahamowanie czynności szpiku i pancytopenia. Mogą równocześnie nasilić się objawy niepożądane, opisane powyżej, spowodowane supresyjnym działaniem na szpik.

Zależnie od sytuacji należy przerwać podawanie leku lub zmniejszyć dawkę.

W skrajnych przypadkach (znaczna małopłytkowość, agranulocytoza) należy zastosować objawowe leczenie hematologiczne.

Postępowanie

Brak jest swoistego antidotum dla azatiopryny. Można wykonać płukanie żołądka. Konieczna jest obserwacja pacjenta, w tym monitorowanie zaburzeń hematologicznych, aby w razie wystąpienia działań niepożądanych szybko podjąć leczenie.

Azatioprynę można częściowo usunąć z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne – inne, kod ATC: L 04 AX01

Azatiopryna jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym.

Mechanizm działania:

- uwalnianie 6-merkaptopuryny, która jest antymetabolitem puryn;
- ewentualne blokowanie grup –SH przez alkilację;
- hamowanie licznych szlaków biosyntezy kwasów nukleinowych na wielu etapach, a w efekcie zapobieganie proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasilaniu odpowiedzi immunologicznej;
- uszkodzenie kwasu deoksyrybonukleinowego przez wbudowanie w cząsteczkę DNA tioanalogów puryn.

Ze względu na mechanizm działania, efekty terapeutyczne azatiopryny mogą wystąpić z opóźnieniem, po tygodniach lub miesiącach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Azatiopryna jest pro-lekiem. *In vivo* jest szybko przekształcana nieenzymatycznie do pochodnych imidazolowych, wykazujących pewien efekt immunosupresyjny. Główny metabolit stanowi 6-merkaptopuryna, która jest enzymatycznie przekształcana do 6-tioguaniny, wewnątrzkomórkowego związku najistotniejszego dla efektu klinicznego.

Na szybkość przemian wpływają osobnicze różnice aktywności enzymów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Nie we wszystkich testach z zastosowaniem szczepów bakteryjnych potwierdzono działanie mutagenne azatiopryny. U myszy stwierdzono wpływ na męskie komórki płciowe, u muszek owocowych uszkodzenia chromosomów X i Y.

Rakotwórczość

U myszy stwierdzono zwiększone ryzyko nowotworów przewodów słuchowych i chłoniaka grasicy.

Teratogenność

W badaniach na ciężarnych samicach szczurów, myszy i królików, którym w okresie organogenezy podawano azatioprynę w dobowej dawce 5-15 mg/kg mc., wykazano wady rozwojowe płodów o różnym stopniu nasilenia. Dowody na działanie teratogenne azatiopryny u człowieka są niejednoznaczne. Tak jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych, należy zalecić stosowanie środków antykoncepcyjnych, jeśli ktokolwiek z partnerów przyjmuje azatioprynę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Słoik ze szkła oranżowego zamykany zakrętką z polietylenu w tekturowym pudełku.

30 szt. – słoik 30 szt.

50 szt. – słoik 50 szt.

100 szt.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.
ul. Św. Elżbiety 6a
41-905 Bytom

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2328

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.11.1974 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO