

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZATIOPRINA HEXAL 50 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 50 mg di azatioprina

Eccipienti con effetto noto: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film da bianco a bianco-giallastro, biconvessa, con linea di divisione su un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Azatioprina Hexal è utilizzata come agente immunosoppressivo ed antimetabolita sia da sola che, più comunemente, in associazione ad altri farmaci (solitamente cortisonici) e tecniche che influenzano la risposta immunitaria. L'effetto terapeutico può essere evidente solo dopo settimane o mesi e può comportare una riduzione della posologia degli steroidi, così riducendo la tossicità associata agli alti dosaggi e all'uso prolungato dei cortisonici.

Azatioprina Hexal, in associazione con i cortisonici e/o con altri farmaci e tecniche immunosoppressive, è indicata nel trattamento dei pazienti che hanno ricevuto trapianti d'organo, come trapianti renali, cardiaci ed epatici, e per la riduzione della posologia dei cortisonici nei pazienti che hanno ricevuto trapianti renali.

Azatioprina Hexal, sia da sola che più comunemente in associazione con i cortisonici e/o altre tecniche, è stata utilizzata con beneficio clinico (comprendente anche la riduzione della posologia o l'interruzione dei cortisonici) in pazienti affetti dalle seguenti patologie:

- artrite reumatoide grave
- lupus eritematoso sistemico
- dermatomiosite e polimiosite
- epatite cronica attiva autoimmune
- pemfigo volgare
- poliarterite nodosa
- anemia emolitica autoimmune
- porpora trombocitopenica cronica idiopatica refrattaria.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

In particolari condizioni cliniche si deve consultare la letteratura medica specialistica come riferimento.

##### *Generale*

Quando la somministrazione orale è impraticabile, un'iniezione di azatioprina può essere somministrata solo per via endovenosa, tuttavia, questa somministrazione deve essere interrotta non appena la terapia orale può essere nuovamente tollerata.

### Posologia

Azatioprina Hexal deve essere somministrata almeno 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di cibo o di latte (vedere paragrafo 5.2 Assorbimento).

#### *Dose nel trapianto – adulti:*

A seconda del regime immunosoppressivo adottato, si può somministrare fino a 5 mg/kg di peso corporeo/die nel primo giorno di terapia, per via orale o per via endovenosa.

La dose di mantenimento deve essere compresa fra 1 e 4 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere aggiustata in base alle esigenze cliniche e alla tollerabilità ematica.

La terapia con azatioprina deve essere continuata indefinitamente, sia pure a basso dosaggio, per evitare il rischio di rigetto del trapianto.

#### *Dose in altre patologie – adulti:*

In generale, la dose iniziale è di 1-3 mg/kg di peso corporeo/die, e deve essere regolata, entro questi limiti, in funzione della risposta clinica (che può non essere evidente per settimane o mesi) e secondo la tollerabilità ematica.

Quando la risposta terapeutica è evidente, occorre prendere in considerazione la riduzione del dosaggio al livello più basso compatibile con il mantenimento della risposta. Se la condizione del paziente non migliora entro 3 mesi, deve essere presa in considerazione l'eventualità di sospendere il farmaco.

La dose di mantenimento richiesta può variare da meno di 1 mg/kg di peso corporeo/die fino a 3 mg/kg di peso corporeo/die in funzione della condizione clinica da trattare e della risposta individuale del paziente, inclusa la tollerabilità ematica.

#### *Popolazione pediatrica*

Trapianti: vedere sopra Dose nel trapianto – adulti

#### *Altre indicazioni:*

##### *Bambini in sovrappeso*

I bambini che sono considerati in sovrappeso possono richiedere dosi al livello più alto del range posologico e pertanto si raccomanda un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere paragrafo 5.2 Popolazioni speciali di pazienti; Bambini in sovrappeso).

#### *Uso nei pazienti anziani*

L'esperienza di somministrazione di azatioprina nei pazienti anziani è limitata. Sebbene i dati disponibili non evidenzino che l'incidenza degli effetti indesiderati nei pazienti anziani sia più alta di quella negli altri pazienti trattati con azatioprina, si consiglia di monitorare la funzionalità renale ed epatica e di considerare la riduzione della dose in presenza di danno (vedere 4.2 Pazienti con danno renale e/o epatico).

#### *Pazienti con danno renale e/o epatico*

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4) .

#### *Interazioni farmacologiche*

Quando in concomitanza ad azatioprina sono somministrati inibitori della xantina ossidasi, come l'allopurinolo, è essenziale che venga somministrato solo il 25% della dose abituale di azatioprina, in quanto l'allopurinolo riduce la velocità del catabolismo dell'azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti con deficit di TPMT*

Pazienti con attività ereditaria scarsa o assente di tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) presentano un rischio maggiore di grave tossicità da azatioprina a seguito di dosi convenzionali di azatioprina e generalmente richiedono una sostanziale riduzione della dose. Non è stata definita la dose iniziale ottimale per pazienti omozigoti per la carenza (vedere paragrafo 4.4 Monitoraggio e paragrafo 5.2).

La maggior parte dei pazienti eterozigoti per la carenza di TPMT può tollerare le dosi raccomandate di azatioprina, ma alcuni possono richiedere una riduzione del dosaggio. Sono disponibili test genotipici e fenotipici per TPMT (vedere paragrafo 4.4 Monitoraggio e 5.2).

#### *Pazienti con variante di NUDT15*

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.4). Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.4). È possibile valutare l'opportunità di eseguire test genotipici delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia con 6-mercaptopurina. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere assunta con almeno un bicchiere d'acqua (200 ml).

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Per istruzioni su come maneggiare il medicinale quando il personale sanitario ha diviso le compresse prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al metabolita 6-mercaptopurina. Se i pazienti hanno anche una ipersensibilità nota alla 6-mercaptopurina, il medico deve essere informato di una probabile ipersensibilità all'azatioprina.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'immunizzazione che utilizza vaccini vivi ha la potenzialità di causare infezioni negli ospiti immunocompromessi. Pertanto non è raccomandata l'immunizzazione con vaccini vivi (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di ribavirina ed azatioprina è sconsigliata. La ribavirina può ridurre l'efficacia ed aumentare la tossicità di azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

#### Monitoraggio

L'uso di azatioprina presenta rischi potenziali. Deve essere prescritta solo se il paziente può essere adeguatamente controllato per gli effetti tossici durante tutta la durata della terapia.

Particolare attenzione deve essere prestata nel monitorare la risposta ematologica e nel ridurre la dose di mantenimento al minimo richiesto per la risposta clinica.

Durante le prime otto settimane di terapia si devono eseguire esami emocromocitometrici, inclusa la conta delle piastrine, almeno settimanalmente o più frequentemente se vengono utilizzate alte dosi o in presenza di gravi alterazioni della funzionalità renale e/o epatica.

La frequenza degli esami emocromocitometrici può essere ridotta nel prosieguo della terapia, ma si suggerisce di effettuarli mensilmente o almeno ad intervalli di non più di 3 mesi.

Ai primi segni di riduzione anomala della conta ematica, il trattamento deve essere interrotto immediatamente, in quanto i leucociti e le piastrine possono continuare a ridursi dopo l'interruzione del trattamento.

I pazienti a cui viene somministrata azatioprina devono essere istruiti a riferire immediatamente al proprio medico curante qualsiasi evidenza di infezioni, facilità all'evenienza di emorragie o ematomi inattesi o altre manifestazioni che possano essere legate a depressione midollare. La soppressione midollare è reversibile se azatioprina viene sospesa abbastanza precocemente.

Azatioprina è epatotossica e si devono monitorare routinariamente i test di funzionalità epatica. Un monitoraggio più frequente può essere consigliabile in quei pazienti con malattie epatiche preesistenti o che ricevono terapie potenzialmente epatotossiche.

Il paziente deve essere istruito ad interrompere l'azatioprina immediatamente se compare ittero.

Esistono individui con deficienza ereditaria dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) che possono essere particolarmente sensibili all'effetto mielosoppressivo dell'azatioprina e inclini a sviluppare una rapida depressione midollare a seguito del trattamento iniziale con l'azatioprina. Questo problema può essere esacerbato dalla somministrazione contemporanea con farmaci che inibiscono il TPMT, quali l'olsalazina, la mesalazina o la sulfasalazina. In individui trattati con 6-mercaptopurina (il metabolita attivo di azatioprina) in combinazione con altri agenti citotossici, è stata anche riportata una possibile associazione tra una diminuita attività del TPMT e leucemie e mielodisplasie secondarie (vedere paragrafo 4.8). Alcuni laboratori effettuano test per la deficienza di TPMT, sebbene tali test non abbiano dimostrato di identificare tutti i pazienti a rischio di tossicità grave. Pertanto l'attento monitoraggio della conta ematica è sempre necessario.

Può essere necessario ridurre il dosaggio dell'azatioprina quando questo farmaco è associato ad altri farmaci per i quali la tossicità primaria o secondaria sia la mielosoppressione (vedere paragrafo 4.5 Agenti citostatici/mielosoppressivi).

#### *Pazienti con danno renale e/o epatico*

Si consiglia cautela durante la somministrazione di azatioprina in pazienti con danno renale e/o epatico. In questi pazienti si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio e si deve monitorare attentamente la risposta ematologica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Sindrome di Lesh-Nyhan*

Esperienze limitate suggeriscono che l'azatioprina non dia benefici ai pazienti con deficienza di ipoxantina guanina fosforibosil transferasi (sindrome di Lesh-Nyhan). Pertanto, considerate le anomalie del metabolismo in tali pazienti, non è prudente raccomandare la somministrazione di azatioprina in questi pazienti.

#### *Effetti sulla fertilità*

Il miglioramento della insufficienza renale cronica dovuto al trapianto renale, con somministrazione di azatioprina, è stato accompagnato dall'incremento della fertilità nei pazienti trapiantati sia maschi che femmine (vedere paragrafo 4.6).

#### *Mutagenicità e cancerogenesi*

Sono state osservate anomalie cromosomiche in pazienti maschi e femmine trattati con azatioprina. È difficile stabilire il ruolo dell'azatioprina nello sviluppo di tali anomalie.

Sono state osservate anomalie cromosomiche, che scompaiono col tempo, nei linfociti della prole di pazienti trattati con azatioprina. Tranne che in casi estremamente rari, nessuna evidente anomalia fisica è stata osservata nella prole di pazienti trattati con azatioprina. Azatioprina e luce ultravioletta a onde lunghe hanno mostrato un effetto clastogeno sinergico nei pazienti trattati con azatioprina per alcuni disturbi.

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, fra cui azatioprina, hanno un rischio aumentato di sviluppare disordini linfoproliferativi e altre malignità, in particolare tumori della pelle (melanoma e non-melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumori della cervice uterina *in situ*. L'aumentato del

rischio sembra essere correlato al grado ed alla durata dell'immunosoppressione. È stato segnalato che la sospensione dell'immunosoppressione può favorire la regressione parziale dei disordini linfoproliferativi. Di conseguenza si raccomanda cautela nella somministrazione di un regime di trattamento a base di immunosoppressori multipli (comprese le tiopurine), poiché potrebbe causare disordini linfoproliferativi, alcuni con decessi. La somministrazione simultanea di una combinazione di immunosoppressori multipli aumenta il rischio di disordini linfoproliferativi associate al virus di Epstein-Barr (EBV).

I pazienti in trattamento con più agenti immunosoppressivi possono essere a rischio di una sovra-immunosoppressione, pertanto tale terapia deve essere mantenuta al più basso livello efficace. Poiché in tali pazienti è usuale l'incremento del rischio di tumori cutanei, si deve limitare l'esposizione alla luce solare e alla luce ultravioletta, e i pazienti devono indossare un abbigliamento protettivo e utilizzare creme solari ad elevato fattore di protezione.

Sindrome da attivazione macrofagica .

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è un disturbo noto e potenzialmente letale che può svilupparsi in pazienti con malattie autoimmuni, in particolare con la malattia infiammatoria intestinale (IBD) e la somministrazione di azatioprina potrebbe aumentare la suscettibilità allo sviluppo di questa patologia . In caso di MAS, certa o sospetta la valutazione e il trattamento del paziente devono iniziare il prima possibile e la terapia con azatioprina deve essere sospesa. I medici devono prestare particolare attenzione ai sintomi d'infezione, ad esempio da EBV e citomegalovirus (CMV), in quanto sono noti fattori scatenanti della MAS.

Infezione da Virus della Varicella Zoster (vedere anche 4.8)

L'infezione da virus della varicella zoster (VZV; varicella e herpes zoster) può divenire grave durante la somministrazione di immunosoppressivi. Deve essere posta attenzione in particolare con riferimento a quanto segue:

prima di iniziare la somministrazione di immunosoppressivi, il medico deve verificare se il paziente ha una anamnesi positiva per infezione da VZV. Un test sierologico può essere utile per determinare precedenti esposizioni. I pazienti che non hanno precedenti di esposizione devono evitare il contatto con individui che hanno la varicella o l'herpes zoster.

Se il paziente è esposto al VZV, deve essere posta particolare attenzione per evitare che i pazienti sviluppino varicella o herpes zoster, e può essere presa in considerazione una immunizzazione passiva con immunoglobuline della varicella-zoster (VZIG).

Se il paziente è infettato con VZV, devono essere prese appropriate misure, che possono includere terapia antivirale e terapie di supporto.

Infezioni

I pazienti trattati con 6-mercaptopurina da sola o in combinazione con altri agenti immunosoppressori, come i corticosteroidi, hanno mostrato una maggiore sensibilità a infezioni virali, micotiche e batteriche, compresa infezione severa o atipica e riattivazione virale. La malattia infettiva e le complicazioni possono essere più gravi in questi pazienti rispetto a quelli non trattati.

Prima di iniziare il trattamento dovrebbero essere tenute in considerazione precedenti esposizioni o infezioni da virus varicella zoster. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, se necessaria. Valutare l'opportunità di eseguire test sierologici per l'epatite B prima di iniziare il trattamento. Considerare eventualmente le linee guida locali, compresa la terapia profilattica, nei casi confermati positivi dai test sierologici. Nei pazienti che ricevono 6-mercaptopurina per l'ALL sono stati segnalati casi di sepsi neutropenica.

Pazienti con variante di NUDT15

I pazienti che hanno ereditato il gene NUDT15 mutato sono a maggiore rischio di tossicità severa da 6-mercaptopurina, come leucopenia precoce e alopecia, con le dosi convenzionali della terapia con tiopurine. Questi pazienti richiedono in genere una riduzione della dose, in particolare quelli omozigoti per la variante di NUDT15 (vedere paragrafo 4.2).

La frequenza di NUDT15 c.415C>T

presenta una variabilità etnica del 10% circa nelle persone originarie dell'Asia orientale, del 4% negli ispanici, dello 0,2% negli europei e dello 0% negli africani. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

#### *Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)*

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP), una infezione opportunistica causata dal virus JC, è stata segnalata in pazienti che hanno ricevuto azatioprina assieme ad altri agenti immunosoppressivi. La terapia immunosoppressiva deve essere interrotta ai primi segni o sintomi indicativi di LMP e deve essere effettuata una attenta valutazione per definire una diagnosi (vedere paragrafo 4.8).

#### *Eccipiente(i) con effetto noto*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Vaccini*

L'attività immunosoppressiva dell'azatioprina potrebbe dar luogo ad una risposta atipica e potenzialmente negativa ai vaccini vivi e pertanto la somministrazione di vaccini vivi a pazienti che ricevono azatioprina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

È probabile una riduzione della risposta ai vaccini inattivati e una tale risposta è stata osservata al vaccino dell'epatite B in pazienti trattati con l'associazione azatioprina e corticosteroidi.

Un limitato studio clinico ha mostrato che dosi terapeutiche standard di azatioprina non influenzano in modo negativo la risposta al vaccino pneumococcico polivalente, come valutato sulla base alla concentrazione media anticorpale specifica anti-capsulare.

#### Effetti di farmaci concomitanti sull'azatioprina

#### *Ribavirina*

La ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), causando una più bassa produzione di nucleotidi attivi di 6-tioguanina. È stata segnalata mielosoppressione grave a seguito della somministrazione concomitante di azatioprina e ribavirina; pertanto la somministrazione concomitante non è consigliata (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2 Metabolismo).

#### Agenti citostatici/mielosoppressivi (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione concomitante di farmaci citostatici, o farmaci che possono avere effetto mielosoppressivo, come la penicillamina, deve essere, ove possibile, evitata. Esistono segnalazioni contrastanti di interazioni cliniche, che comportano anomalie ematologiche gravi, tra azatioprina e co-trimossazolo.

Sono stati riportati casi che suggeriscono che la comparsa di anomalie ematologiche può essere dovuta alla concomitante somministrazione di azatioprina e ACE inibitori.

Vi sono indicazioni che cimetidina e indometacina possono avere effetto mielosoppressivo, che può essere incrementato dalla somministrazione concomitante di azatioprina.

#### *Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo*

L'attività della xantina-ossidasi è inibita dall'allopurinolo, dall'oxipurinolo e dal tiopurinolo con la conseguenza di una ridotta conversione dell'acido 6-tioinosinico biologicamente attivo in acido 6-tiourico biologicamente inattivo.

Quando l'allopurinolo, l'oxipurinolo e/o il tiopurinolo sono somministrati in associazione con la 6-mercaptopurina o con l'azatioprina, la dose di questi ultimi deve essere ridotta al 25% della dose originale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Aminosalicilati*

Vi sono evidenze *in vitro* e *in vivo* che derivati aminosalicilici (per esempio olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inibiscono l'enzima TPMT. Pertanto può essere necessario considerare dosi più basse di azatioprina quando viene somministrata in concomitanza con derivati aminosalicilici (vedere anche paragrafo 4.4).

#### *Metotressato*

Il metotressato (20 mg/m<sup>2</sup> per via orale) aumenta la AUC della 6-mercaptopurina di circa il 31% e il metotrexato (2 o 5 g/m<sup>2</sup> per via endovenosa) aumenta la AUC della 6-mercaptopurina di circa il 69 e 93% rispettivamente. Pertanto, quando l'azatioprina è somministrata in concomitanza ad alte dosi di metotrexato, la dose deve essere aggiustata per mantenere una idonea conta leucocitaria.

#### Effetti di azatioprina su altri farmaci

##### *Anticoagulanti*

È stata riportata inibizione dell'effetto anticoagulante di warfarin e dell'acenocumarolo, quando somministrati in concomitanza con azatioprina; pertanto possono essere necessarie dosi più alte dell'anticoagulante. Si raccomanda di monitorare attentamente i test di coagulazione quando gli anticoagulanti sono somministrati in concomitanza ad azatioprina.

##### *Bloccanti neuromuscolari*

L'azatioprina può potenziare il blocco neuromuscolare prodotto dagli agenti depolarizzanti come la succinilcolina e può ridurre il blocco prodotto da agenti non depolarizzanti quali tubocurarina. Vi è una notevole variazione nella potenza di questa interazione.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

È stato osservato il verificarsi di una notevole trasmissione transplacentare e transamniotica di azatioprina e dei suoi metaboliti dalla madre al feto.

Azatioprina Hexal non deve essere somministrata a pazienti che sono in gravidanza o stanno pianificando una gravidanza a breve senza una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'evidenza della teratogenicità dell'azatioprina nell'uomo è dubbia. Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, si devono consigliare adeguati metodi contraccettivi quando ad uno dei partner viene somministrata Azatioprina Hexal.

In seguito all'esposizione della madre ad azatioprina, soprattutto in associazione a corticosteroidi, sono stati segnalati casi di nascite premature e di neonati sottopeso alla nascita. Si sono anche verificati casi di aborto spontaneo in seguito ad esposizione materna o paterna all'azatioprina.

Sono state segnalate leucopenia e/o trombocitopenia in una percentuale di neonati, alle cui madri era stata somministrata azatioprina nel corso della gravidanza.

##### Allattamento

6-mercaptopurina è stata rilevata nel colostro e nel latte delle donne trattate con l'azatioprina (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda alle donne che ricevono azatioprina di non allattare al seno.

##### Fertilità

Vedere paragrafo 4.4 Effetti sulla fertilità.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non esistono dati sugli effetti della azatioprina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Un effetto negativo su tali attività non può essere predetto dalla farmacologia del farmaco.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Non esiste una documentazione clinica recente che possa essere usata per determinare la frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono variare nella loro incidenza a secondo dell'indicazione. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### Infezioni ed infestazioni

*Molto comune:* infezioni virali, fungine e batteriche in pazienti trapiantati che ricevono azatioprina in associazione con altri immunosoppressori.

*Non comune:* infezioni virali, fungine e batteriche in altre popolazioni di pazienti, infezioni batteriche e virali, infezioni associate a neutropenia.

I pazienti in trattamento con azatioprina, da sola o in associazione con altri farmaci immunosoppressori, in particolare corticosteroidi, hanno mostrato una aumentata suscettibilità ad infezioni virali, fungine e batteriche, incluse infezioni gravi o atipiche con varicella herpes zoster e altri agenti infettivi (vedere anche paragrafo 4.4).

*Molto raro:* sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) associati al virus JC a seguito dell'uso di azatioprina in associazione ad altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4).

##### Neoplasie benigne e maligne (compresi cisti e polipi)

*Raro:* neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanomi e non-melanomi), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina *in situ*, mielodisplasia (vedere anche paragrafo 4.4).

Il rischio di sviluppare linfomi non-Hodgkin e altri tumori maligni, in particolare tumori cutanei (melanoma e non melanoma), sarcomi (Kaposi e non-Kaposi) e cancro del collo dell'utero *in situ*, è aumentato nei pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori, particolarmente nei pazienti trapiantati che ricevono un trattamento aggressivo, e tale terapia deve essere mantenuta ai più bassi livelli efficaci. L'aumentato rischio di sviluppare linfomi non-Hodgkin nei pazienti con artrite reumatoide immunosoppressi in confronto con la popolazione generale sembra essere correlato almeno in parte alla malattia stessa.

Vi sono state rare segnalazioni di leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (alcune in associazione con anomalie cromosomiche).

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Molto comune:* depressione della funzione del midollo osseo; leucopenia

*Comune:* trombocitopenia

*Non comune:* anemia

*Raro:* agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia della serie eritroide. L'azatioprina può essere associata a depressione midollare, generalmente reversibile, dose-correlata, più frequentemente in forma di leucopenia, ma anche a volte di anemia e trombocitopenia, e raramente di agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica. Questo avviene in particolare nei pazienti predisposti alla mielotossicità, quali i pazienti con deficienza di TPMT e con insufficienza renale o epatica, pazienti in trattamento con allopurinolo che non riducono la dose di azatioprina.

La terapia con azatioprina è stata associata ad un aumento, reversibile e dose-correlato, del volume corpuscolare medio e della concentrazione emoglobinica dei globuli rossi. Sono state osservate alterazioni megaloblastiche a carico del midollo osseo, ma sono rare l'anemia megaloblastica grave o l'ipoplasia della serie eritroide.

#### Disturbi del sistema immunitario

*Non comune:* reazioni di ipersensibilità

*Molto raro:* sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Sono state descritte occasionalmente, a seguito di somministrazione di azatioprina, varie sindromi cliniche, che sembrano essere reazioni idiosincratice di ipersensibilità. Le manifestazioni cliniche comprendono malessere generale, capogiri, nausea, vomito, diarrea, febbre, brividi, esantema, eruzione cutanea, vasculite, mialgie, artralgie, ipotensione, alterazioni della funzionalità renale, alterazioni della funzionalità epatica e colestasi (vedere Patologie epatobiliari).

In molti casi la ripresa del trattamento con azatioprina ha confermato l'associazione con il farmaco.

La sospensione immediata del trattamento con azatioprina e l'istituzione di un appropriato supporto circolatorio hanno portato alla risoluzione nella maggioranza dei casi.

Altre gravi patologie concomitanti hanno contribuito a casi di decesso molto rari.

A seguito di reazioni di ipersensibilità ad azatioprina, si deve attentamente considerare, sulla base della valutazione del singolo individuo, la necessità di continuare la somministrazione di azatioprina.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Molto raro:* polmoniti reversibili

#### Patologie gastrointestinali

*Comune:* nausea

Una bassa percentuale di pazienti riferisce nausea dopo l'inizio della terapia con azatioprina. Questa sembra diminuire se le compresse sono assunte dopo i pasti.

*Non comune:* pancreatiti

*Molto raro:* colite, diverticolite e perforazione dell'intestino descritte in pazienti sottoposti a trapianti, diarrea grave nella popolazione con malattie infiammatorie dell'intestino

Complicanze gravi, quali colite, diverticolite e perforazione intestinale, sono state descritte in pazienti trapiantati in trattamento immunosoppressivo. Tuttavia l'eziologia non è chiaramente stabilita e potrebbero essere implicati gli alti dosaggi dei cortisonici. In pazienti trattati con azatioprina per malattie infiammatorie dell'intestino è comparsa diarrea grave, recidivante alla ripresa del trattamento. Si deve tener conto, nel trattare questi pazienti, della possibilità che la esacerbazione dei sintomi possa essere farmaco-correlata.

È stata osservata pancreatite in una bassa percentuale di pazienti in terapia con azatioprina, in particolare in quelli sottoposti a trapianto renale o nei soggetti affetti da malattie infiammatorie intestinali. È difficile correlare l'evenienza della pancreatite con la somministrazione di un solo farmaco, sebbene la ripresa del trattamento con azatioprina abbia confermato l'osservazione.

#### Patologie epatobiliari

*Non comune:* colestasi e riduzione della funzionalità epatica

*Raro:* danno epatico pericoloso per la vita

Sono state osservate occasionalmente in associazione al trattamento con azatioprina colestasi e deterioramento della funzionalità epatica, generalmente reversibili con la sospensione della terapia. Tali eventi possono essere associati ai sintomi di reazione di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario).

In pazienti sottoposti a trapianto sono stati descritti casi rari, ma pericolosi per la vita, di danno epatico associato principalmente a somministrazione cronica di azatioprina. I referti istologici comprendono dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, malattia veno-occlusiva e iperplasia nodulare rigenerativa. In alcuni casi la sospensione dell'azatioprina ha comportato un miglioramento, temporaneo o permanente, del dato istologico e dei sintomi.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Raro:* alopecia

È stata descritta perdita di capelli in un certo numero di pazienti in trattamento con azatioprina in associazione ad altri agenti immunosoppressivi. In molti casi tale condizione si è risolta spontaneamente nonostante la continuazione della terapia. La relazione tra alopecia e trattamento con azatioprina è incerta.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi e segni

I principali segni del sovradosaggio sono infezioni opportunistiche, ulcerazioni della gola, lividi e sanguinamento, e sono conseguenti alla depressione midollare che dovrebbe essere massima dopo 9-14 giorni. Questi segni sono più probabili nel caso di sovradosaggio cronico, piuttosto che a seguito di un unico caso di sovradosaggio. È stato descritto un caso di un paziente che ha ingerito una singola dose di 7,5 g di azatioprina. Gli effetti tossici immediati di tale sovradosaggio sono stati nausea, vomito e diarrea, seguiti da leucopenia e anomalie della funzionalità epatica moderate. La guarigione si verificò senza eventi significativi.

### Trattamento

Poiché non esistono antidoti specifici, la conta ematica deve essere attentamente monitorata e devono essere istituite, se necessario, le misure generali di supporto, assieme ad appropriate trasfusioni di sangue. Misure attive (quale l'utilizzo di carbone attivato) possono essere non efficaci nel caso di sovradosaggio di azatioprina, a meno che la procedura possa essere intrapresa entro 60 minuti dall'ingestione.

Ulteriori trattamenti devono essere clinicamente indicati o raccomandati dai centri nazionali antiveleni, se disponibili.

Il valore della dialisi in pazienti che hanno assunto un sovradosaggio di azatioprina non è noto, sebbene l'azatioprina sia parzialmente dializzabile.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica e Codice *ATC*: Sostanze anti neoplastiche ed immunosoppressive: L04AX01

#### Meccanismo di azione

L'azatioprina è un pro-farmaco della 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP è inattiva, ma agisce come un antagonista della purina e per la immunosoppressione richiede l'uptake cellulare e l'anabolismo intracellulare a nucleotidi della tioguanina (TNG). TNG e altri metaboliti (ad esempio 6-metil-mercaptopurina ribonucleotidi) inibiscono *de novo* la sintesi delle purine e la interconversione dei nucleotidi della purina. TNG sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti immunosoppressivi del farmaco. Altri potenziali meccanismi dell'azatioprina includono l'inibizione di molte vie della biosintesi degli acidi nucleici, che previene la proliferazione delle cellule coinvolte nella determinazione e nella amplificazione della risposta immune.

A causa di tali meccanismi, l'effetto terapeutico dell'azatioprina può essere evidente solo dopo diverse settimane o mesi di trattamento.

L'attività della parte metilnitroimidazolica, un metabolita di azatioprina ma non della 6-MP, non è stata definita chiaramente. Tuttavia, in molti sistemi sembra modificare l'attività di azatioprina in confronto con quella della 6-MP.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di azatioprina o 6-mercaptopurina non sono ben correlate alla efficacia o alla tossicità dell'azatioprina.

### Assorbimento

L'assorbimento di azatioprina è incompleto e variabile. La mediana (range) della biodisponibilità assoluta di 6-MP dopo somministrazione di azatioprina 50 mg è del 47% (27-80%). L'estensione dell'assorbimento di azatioprina è simile attraverso il tratto gastrointestinale, incluso stomaco, digiuno e cieco. Tuttavia, l'estensione dell'assorbimento di 6-MP dopo somministrazione di azatioprina è variabile e differisce tra i siti di assorbimento, con la più elevata estensione di assorbimento nel digiuno, seguito dallo stomaco e poi dal cieco.

Sebbene non vi siano studi con azatioprina sull'effetto del cibo, sono stati condotti studi di farmacocinetica con 6-MP, che sono relativi ad azatioprina. La mediana della biodisponibilità relativa di 6-MP è stata circa del 26% inferiore a seguito della somministrazione di cibo e latte in confronto a quella a seguito di un digiuno della durata di una notte. La 6-MP non è stabile nel latte a causa della presenza di xantina ossidasi (30% di degradazione entro 30 minuti) (vedere paragrafo 5.2 Metabolismo).

L'azatioprina deve essere somministrata almeno 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di cibo o latte (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{dss}$ ) dell'azatioprina non è noto. La mediana del  $V_{dss}$  apparente ( $\pm DS$ ) della 6-MP è 0,9 ( $\pm 0,8$ ) l/kg, sebbene questa possa essere una sottostima in quanto la 6-MP è metabolizzata attraverso l'organismo (e non solo nel fegato).

Le concentrazioni di 6-MP nel liquido cefalorachidiano sono basse e trascurabili dopo somministrazione endovenosa o orale di 6-MP.

### Biotrasformazione

L'azatioprina viene rapidamente scissa *in vivo* dalla glutatione-S-transferasi in 6-MP e in una parte metilnitroimidazolica. La 6-MP attraversa prontamente la membrana cellulare ed è ampiamente metabolizzata, da molte vie con molti passaggi, a metaboliti attivi e inattivi senza la predominanza di alcun enzima. A causa del metabolismo complesso, l'inibizione di un enzima non spiega tutti i casi di mancanza di efficacia e/o di mielosoppressione pronunciata. Gli enzimi predominanti responsabili del metabolismo della 6-MP o dei suoi metaboliti a valle sono: l'enzima polimorfo tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) (vedere paragrafo 4.4 Aminosalicilati), xantina ossidasi (vedere 4.5 Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo e paragrafo 5.2 Assorbimento), inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) (vedere paragrafo 4.5 Ribavirina) e ipoxantina guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). Ulteriori enzimi coinvolti nella formazione di metaboliti attivi e inattivi sono: guanosina monofosfato sintetasi (GMPS, che forma TGN) e inosina trifosfato pirofosfatasi (ITPasi).

La stessa azatioprina è anche metabolizzata dalla aldeide ossidasi per formare 8-idrossiazatioprina, che può essere attiva. Vi sono anche molti metaboliti inattivi formati con altre vie.

Vi è evidenza che polimorfismi dei geni che codificano i differenti sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo dell'azatioprina possono predire le reazioni avverse alla terapia con azatioprina.

### *Tiopurina S-metil transferasi (TPMT)*

L'attività della TPMT è inversamente correlata alla concentrazione nei globuli rossi dei nucleotidi della tioguanina derivata da 6-MP, con concentrazioni più elevate di nucleotidi della tioguanina che risultavano in riduzioni maggiori nella conta dei globuli bianchi e dei neutrofili. Soggetti con deficienza di TPMT generano concentrazioni citotossiche molto alte di nucleotidi della tioguanina.

Il test genotipico può determinare il pattern allelico del paziente. Attualmente 3 alleli – TPMT\*2, TPMT\*3A e TPMT\*3C – rappresentano circa il 95% dei soggetti con livelli ridotti di attività di TPMT. Circa lo 0,3% (1:300) dei pazienti ha due alleli non-funzionali (carenza omozigote) del gene TPMT e ha poca o nessuna attività enzimatica rilevabile. Circa il 10% dei pazienti ha un allele non-funzionale TPMT (eterozigosi) che porta ad una attività di TPMT bassa o intermedia e il 90% degli individui ha una attività di TPMT normale con due alleli funzionali. Può anche essere presente un gruppo pari a circa il 2% che ha una attività di TPMT molto elevata. Il test fenotipico determina il livello dei nucleotidi di tiopurina o l'attività di TPMT nei globuli rossi e può anche dare informazioni al riguardo (vedere paragrafo 4.4).

#### Eliminazione

Dopo somministrazione orale di 100 mg <sup>35</sup>S-azatioprina, il 50% della radioattività era escreta nelle urine e il 12% nelle feci dopo 24 ore. Nelle urine il composto principale è stato l'acido tiourico, metabolita ossidato inattivo. Meno del 2% è stato escreto nelle urine come azatioprina o 6-MP. L'azatioprina ha un elevato tasso di escrezione con una *clearance* totale maggiore di 3 l/min nei volontari normali. Non vi sono dati sulla *clearance* renale o sulla emivita dell'azatioprina. La *clearance* renale della 6-MP e l'emivita della 6-MP sono rispettivamente di 191 ml/min/m<sup>2</sup> e 0,9 ore.

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Anziani*

Non sono stati condotti studi specifici negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

##### *Popolazione pediatrica - Bambini in sovrappeso*

In uno studio clinico negli USA, 18 bambini (di età compresa tra 3 e 14 anni) sono stati suddivisi in due gruppi in modo uniforme; con rapporto peso altezza superiore o inferiore al 75° percentile. Ciascun bambino era in trattamento di mantenimento con 6-MP e il dosaggio è stato calcolato in base alla sua superficie corporea. La AUC media (0-∞) di 6-MP nel gruppo sopra il 75° percentile è stata di 2,4 volte inferiore a quella del gruppo al di sotto del 75° percentile. Pertanto i bambini considerati in sovrappeso possono richiedere dosi di azatioprina al limite superiore del range posologico e si raccomanda un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

##### *Pazienti con danno renale*

Studi con azatioprina non hanno mostrato alcuna differenza nella farmacocinetica della 6-MP nei pazienti uremici in confronto ai pazienti sottoposti a trapianto renale. Poiché poco è noto riguardo ai metaboliti attivi dell'azatioprina nel danno renale, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

L'azatioprina e/o i suoi metaboliti sono eliminati mediante emodialisi, con circa il 45% dei metaboliti radioattivi eliminati durante una dialisi di 8 ore.

##### *Pazienti con compromissione epatica*

Uno studio con azatioprina è stato condotto in tre gruppi di pazienti sottoposti a trapianto renale: pazienti senza malattia epatica, pazienti con compromissione epatica (ma non cirrosi) e pazienti con compromissione epatica e cirrosi. Lo studio ha dimostrato che l'esposizione alla 6-mercaptopurina è stata 1,6 volte più alta nei pazienti con compromissione epatica (ma non cirrosi) e 6 volte più alta nei pazienti con compromissione epatica e cirrosi, in confronto ai pazienti senza malattia epatica. Pertanto, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio nei pazienti con funzione epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

#### Teratogenicità

Studi in ratti, topi e conigli gravidi usando azatioprina a dosaggi da 5-15 mg/kg di peso corporeo al giorno durante il periodo della organogenesi hanno mostrato vari gradi di anomalie fetali.

La teratogenicità è stata evidente nei conigli a dosi di 10 mg/kg di peso corporeo al giorno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

#### Nucleo

Lattosio monoidrato  
amido di mais  
povidone  
silice colloidale  
magnesio stearato.

#### Rivestimento

ipromellosa  
cellulosa microcristallina  
poliossile 8 stearato  
talco.

#### Colorante:

titanio diossido (E 171)

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister di polipropilene/alluminio oppure in blister PVC/PVDC/alluminio, inseriti in un astuccio di cartone.

Confezioni: 30, 50, 56 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non ci sono rischi associati alla manipolazione delle compresse con rivestimento integro. In questo caso non sono necessarie particolari precauzioni di sicurezza.

Tuttavia, le sostanze citotossiche devono essere manipolate seguendo rigorosamente le istruzioni qualora gli operatori sanitari debbano dividere o frantumare le compresse (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I medicinali in eccedenza come pure i dispositivi contaminati, devono essere temporaneamente immagazzinati in contenitori chiaramente etichettati. Il prodotto non utilizzato deve essere eliminato in accordo alle normative locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC: 036292011 "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PP/Al  
AIC: 036292023 "50 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PP/Al  
AIC: 036292035 "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PP/Al  
AIC: 036292047 "50 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC: 036292050 "50 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
AIC: 036292062 "50 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Agosto 2004

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco