

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IMMUNOPRIN 50 mg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di azatioprina.
Per gli eccipienti, vedi paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite
Compresse giallo chiaro, rotonde, biconvesse, con incisi "AZA", linea di incisione e "50" da un lato, e lisce dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunoprin è indicata nei regimi immunosoppressivi come aggiunta ai farmaci immunosoppressori che costituiscono il trattamento base (immunosoppressione di base).

Immunoprin è indicata in combinazione con altri farmaci immunosoppressori nella profilassi del rigetto del trapianto nei pazienti che ricevono trapianti allogeneici di rene, fegato, cuore, polmone o pancreas.

Immunoprin è indicata, da sola o in combinazione con corticosteroidi e/o altri farmaci e procedure, nei casi gravi delle seguenti malattie, nei pazienti che non tollerano gli steroidi e sono dipendenti da questi, e in cui la risposta terapeutica è inadeguata nonostante il trattamento con alte dosi di steroidi:

- artrite reumatoide grave in fase attiva che non può essere controllata da farmaci meno tossici (farmaci antireumatici che modificano la malattia DMARDS)
- malattie infiammatorie intestinali di entità moderata o severa (malattia di Crohn o colite ulcerosa)
- lupus eritematoso sistemico
- dermatomiosite e polimiosite
- epatite cronica attiva autoimmune
-
- poliarterite nodosa
- anemia emolitica autoimmune
- porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica

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 ancora tollerata.

Posologia

Dose nel trapianto - adulti:

A seconda del regime immunosoppressivo impiegato, un dosaggio fino a 5 mg/kg di peso corporeo/die può essere somministrato al primo giorno di terapia sia per via orale che per via endovenosa.

La dose di mantenimento può variare tra 1 e 4 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere aggiustato in accordo alle necessità cliniche e alla tolleranza ematologica.

Le evidenze indicano che 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, il dosaggio iniziale è di 1-3 mg/kg di peso corporeo/die e va aggiustata, entro questi limiti, a seconda della risposta clinica (che può non manifestarsi per settimane o mesi) e della tolleranza ematologica.

Quando la risposta terapeutica è evidente, va presa in considerazione la riduzione del dosaggio di mantenimento al livello più basso compatibile con il mantenimento della risposta. Se il miglioramento delle condizioni del paziente non si verifica entro 3 mesi, va presa in considerazione la sospensione del farmaco.

Il dosaggio di mantenimento richiesto può variare da <1 mg/kg di peso corporeo/die a 3 mg/kg di peso corporeo/die, a seconda della condizione clinica che viene trattata e della risposta del singolo paziente, inclusa la tolleranza ematologica.

Popolazione pediatrica

Trapianti: vedere sopra Dose nel trapianto - adulti

Sclerosi multipla: La malattia di solito non è indicata nei bambini. Il farmaco non deve essere usato.

Altre indicazioni: Stesso dosaggio degli adulti, vedere sopra.

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 insufficienza (vedere 4.2 Pazienti con insufficienza renale e insufficienza epatica).

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

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

Interazioni con altri farmaci

Quando in concomitanza ad azatioprina sono somministrati inibitori della xantina ossidasi, come l'allopurinolo, l'ossipurinolo o il tiopurinolo, è essenziale che venga somministrato solo il 25% della dose usuale di azatioprina, in quanto l'allopurinolo riduce la velocità del catabolismo di 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).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere assunta con almeno un bicchiere d'acqua (200 ml). Immunoprin deve essere assunto almeno 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di cibo o latte

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, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o al metabolita 6-mercaptopurina .
- Infezioni gravi.
- Funzione epatica o midollare gravemente compromesse.
- Pancreatite.
- Qualsiasi vaccino vivo, e in particolare BCG, antivaaioloso e anti-febbre gialla.
- Allattamento (vedi paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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).

Non si consiglia la somministrazione concomitante di ribavirina ed azatioprina. 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 il dosaggio di mantenimento al minimo richiesto per la risposta clinica.

Si suggerisce che durante le prime otto settimane di terapia vengano eseguiti, settimanalmente o più frequentemente, esami emocromocitometrici, inclusa la conta delle piastrine, se vengono utilizzate alte dosi, se sono presenti gravi alterazioni della funzionalità renale e/o epatica (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2), se la funzione del midollo osseo è lievemente o moderatamente compromessa (vedere anche paragrafo 4.2), nei pazienti con ipersplenismo. 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 al proprio medico curante qualsiasi evidenza di infezioni, facilità all'evenienza di emorragie od ematomi inattesi od 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 azatioprina immediatamente se compare ittero.

Esistono individui con deficienza ereditaria dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) che possono essere sensibili in modo non usuale all'effetto mielosoppressivo della azatioprina e portati a sviluppare una rapida depressione midollare a seguito del trattamento iniziale con 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 che ricevevano 6-mercaptopurina (il metabolita attivo di azatioprina) in combinazione con altri citotossici, è stata anche riportata una possibile associazione tra una riduzione dell'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 di 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 insufficienza renale e/o epatica

Si consiglia cautela durante la somministrazione di azatioprina in pazienti con insufficienza renale e/o epatica. 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 Immunoprin 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.

Mutagenesi

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

Effetti sulla fertilità

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

Cancerogenesi (vedere anche paragrafo 4.8)

I pazienti in terapia immunosoppressiva presentano un rischio maggiore di sviluppare linfomi non-Hodgkin e altri tumori maligni, in particolare tumori cutanei (melanoma e non-melanoma), sarcoma (Kaposi e non-Kaposi) e cancro del collo dell'utero *in situ*. Il rischio sembra essere correlato alla intensità ed alla durata della immunosoppressione, piuttosto che all'uso di uno specifico agente. È stato riportato che la riduzione o l'interruzione della immunosoppressione può essere associata alla parziale o completa regressione dei linfomi non-Hodgkin e sarcoma di Kaposi.

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.

Infezione da Virus della Varicella Zoster (vedere anche paragrafo 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.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)

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

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Vaccini

L'attività immunosoppressiva di azatioprina potrebbe dar luogo ad una risposta ai vaccini vivi atipica e potenzialmente negativa 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 uccisi 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 su azatioprina

Ribavirina

La ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), portando ad 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 xantino-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-mercaptipurina 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).

Metotrexato

Il metotrexato (20 mg/m² per via orale) aumenta la AUC della 6-mercaptipurina di circa il 31% e il metotrexato (2 o 5 g/m² per via endovenosa) aumenta la AUC della 6-mercaptipurina di circa il 69 e 93% rispettivamente. Pertanto, quando 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 che i test di coagulazione siano attentamente monitorati quando gli anticoagulanti sono somministrati in concomitanza ad azatioprina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

È stato osservato il verificarsi della trasmissione sostanziale transplacentare e transamniotica di azatioprina e dei suoi metabolici dalla madre al feto. Immunoprin non deve essere somministrata a pazienti che sono in gravidanza o che probabilmente lo siano a breve senza una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'evidenza della teratogenesi dell'azatioprina nell'uomo è dubbia. Come nel caso di tutti gli altri trattamenti chemioterapici citotossici, adeguate precauzioni contraccettive devono essere impiegate quando ad uno dei partner venga somministrata azatioprina.

In studi su animali azatioprina si è dimostrata teratogena e embriotossica (vedere paragrafo 5.3). L'azatioprina e i suoi metaboliti sono stati trovati in basse concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico dopo la somministrazione alla madre. Sono stati riportati leucopenia e / o trombocitopenia in una percentuale di neonati le cui madri hanno assunto azatioprina durante la gravidanza. Dopo l'esposizione in utero ad azatioprina in associazione con prednisone, si osserva una riduzione temporanea della funzione immunitaria. Sono stati riportati ritardo della crescita intra-uterina e nascita prematura in casi di trattamento con azatioprina insieme con prednisolone. Le conseguenze a lungo termine di queste proprietà di azatioprina non sono note, ma molti bambini esposti alla sostanza in utero hanno ormai raggiunto l'età di dieci anni senza alcun problema segnalato.

Allattamento

6-mercaptopurina è stata identificata nel colostro e nel latte di donne trattate con azatioprina. L'allattamento e l'uso concomitante di azitioprina sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

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 e sull'uso di macchinari. Un effetto negativo su tali attività non può essere predetto dalla farmacologia del farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

Si può stimare che gli effetti indesiderati si verifichino in circa il 15% dei pazienti.

Il tipo, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse possono dipendere dalla dose di azatioprina e dalla durata del trattamento, nonché dalla malattia di base del paziente o dalle terapie concomitanti.

Il principale effetto collaterale dell'azatioprina è una depressione, dose-correlata e generalmente reversibile, della funzione midollare, che si esprime con leucopenia, piastrinopenia e anemia. La leucopenia può verificarsi in oltre il 50% di tutti i pazienti trattati con dosi convenzionali di azatioprina. Meno frequenti sono altre manifestazioni di mielodepressione, quali piastrinopenia, anemia, macrocitosi o modificazioni megaloblastiche del midollo osseo.

Il tipo e la frequenza degli effetti indesiderati della azatioprina sono riassunti nella tabella seguente.

	Molto comuni (>1/10)	Comuni (>1/100; <1/10)	Non comuni (>1/1.000; <1/100)	Rari (>1/10.000; <1/1.000)	Molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati
Infezioni	Nel 20% dei pazienti sottoposti a omotraspianto renale (RH, <i>Renal Homograft</i>).	Suscettibilità alle infezioni nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali.	In <1% dei pazienti con artrite reumatoide (AR).		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Fin nel 2,8% dei pazienti sottoposti a RH (in ordine decrescente di frequenza): carcinoma cutaneo a cellule squamose, linfomi non-Hodgkin, cancro della cervice uterina, sarcoma di Kaposi, cancro vulvare.	Malattia linfoproliferativa post-trapianto.		Leucemia mieloide acuta e sindromi mielodisplastiche.
Patologie del	Leucopenie	Piastrinopenie		Granulocitopenie	

sistema emolinfopoietico	a - in >50% dei pazienti RH (significativa nel 16%), - nel 28% dei pazienti con AR, - nel 15% dei pazienti con malattia di Crohn	nia, anemia. Leucopenia significativa nel 5,3% dei pazienti con AR.		nia, pancitopenia e anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia eritroide.	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, inclusi malessere generale, ipotensione, disturbi dell'equilibrio, leucocitosi, esantema, nausea e vomito di grado severo, diarrea, febbre, brividi, sensazione di freddo, rash, mialgia, artralgia, vasculite, disfunzione renale, aumento degli enzimi epatici.	Reazioni di ipersensibilità a esito letale.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Polmonite interstiziale (reversibile).	

e					
Patologie gastrointestinali	Nausea e anoressia con vomito occasionale (12% nell'AR).	Pancreatite (0,2-8%, il più delle volte nei pazienti riceventi organi e in quelli con malattia di Crohn.)	Steatorrea. Diarrea.	Ulcera gastroduodenale, emorragia, necrosi o perforazione intestinale. Colite, diverticolite. Si tratta di complicanze che si incontrano solo dopo trapianto. L'eziologia non è chiara. Tuttavia, il concomitante trattamento con steroidi può avere un ruolo.	
Patologie epatobiliari		Disfunzione epatica. Differenti patologie, tra cui colestasi, colangite distruttiva, dilatazione dei sinusoidi, pelosi epatica, fibrosi dello spazio di Disse, e iperplasia rigenerativa nodulare nel 3-10% dei pazienti sottoposti a RH.	Epatotossicità si verifica in <1% dei pazienti con AR.	Epatopatia veno-occlusiva minacciosa per la vita.	
Patologie			Alopecia.		

della cute e del tessuto sottocutaneo					
---------------------------------------	--	--	--	--	--

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sia nell'uso dopo trapianti che in relazione ad altre indicazioni, vi è un aumentato rischio di sviluppo di tumori. Tuttavia, i dosaggi sono di solito massimi in rapporto con i trapianti. Pertanto, il rischio di sviluppo di tumori è più alto quando l'azatioprina è usata nei trapianti, rispetto a quando lo è in altre indicazioni. I tumori si verificano tipicamente in condizioni di immunosoppressione (indotta da oncovirus o da irradiazione naturale).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Predisponenti alla tossicità midollare dell'azatioprina sono il deficit di TPMT e la compromissione funzionale epatica e renale.

Sebbene effetti indesiderati sulla ematopoiesi si verificano più comunemente all'inizio del trattamento con azatioprina, ne è stata riportata anche una comparsa più tardiva. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dell'esame emocromocitometrico completo anche nei pazienti in terapia stabile a lungo termine (vedi paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario

In caso di reazione da ipersensibilità, l'immediata sospensione dell'azatioprina e l'istituzione, ove appropriata, di un supporto circolatorio hanno portato nella maggioranza dei casi alla guarigione. Dopo una reazione di ipersensibilità al preparato, l'azatioprina non va somministrata di nuovo.

Patologie gastrointestinali

I disturbi gastrointestinali possono essere ridotti mediante la somministrazione di dosi divise e/o durante i pasti.

Occorre tener presente che l'esacerbazione di una diarrea in pazienti con malattia infiammatoria intestinale potrebbe essere correlata al trattamento con azatioprina.

Patologie epatobiliari

Durante la somministrazione cronica di azatioprina, soprattutto in pazienti trapiantati, è stata descritta una rara epatopatia veno-occlusiva che può mettere in pericolo la vita. Occasionalmente, la sospensione dell'azatioprina ha portato alla scomparsa temporanea o permanente sia dei sintomi epatici che del quadro istopatologico.

La colestasi e il deterioramento della funzione epatica sono di solito reversibili dopo sospensione dell'azatioprina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

È stata descritta frequentemente perdita dei capelli nei pazienti trattati con azatioprina da sola o in combinazione con altri farmaci immunosoppressori. In molti casi questo sintomo è scomparso spontaneamente, nonostante la prosecuzione della terapia.

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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni:

I principali segni del sovradosaggio sono le infezioni opportunistiche, le ulcerazioni a carico del faringe, lividi e sanguinamento, conseguenti alla depressione midollare che dovrebbe essere massima dopo 9-14 giorni. Questi segni sono più frequenti 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 antiveneni, 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

Gruppo farmacoterapeutico e Codice ATC: farmaci antineoplastici ed immunomodulatori: 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 (TNGs). TNGs e altri metaboliti (ad esempio 6-metil-mercaptopurina ribonucleotidi) inibiscono *de novo* la sintesi delle purine e la interconversione dei nucleotidi della purina. TNGs sono anche incorporati negli acidi nucleici e questo contribuisce agli effetti immunosoppressivi del farmaco. Altri potenziali meccanismi di 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 di azatioprina può essere evidente solo dopo diverse settimane o mesi di trattamento.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di azatioprina o 6-MP non sono ben correlate alla efficacia o alla tossicità di azatioprina e pertanto non hanno valore prognostico.

Distribuzione

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

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 estensivamente 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 di 6-MP o dei suoi metaboliti downstream sono: l'enzima polimorfo tiopurina S-metiltransferasi (TPMT) (vedere paragrafo 4.4 Aminosalicilati), xantina ossidasi (vedere 4.5 Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo), 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 TGNs) 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 multipli metaboliti inattivi formati con altre vie.

Vi è evidenza che il polimorfismo dei geni che codificano i differenti sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo di azatioprina può predire le reazioni avverse alla terapia con azatioprina.

Tiopurina S-metil transferasi (TPMT)

L'attività 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 neutrofil.

Il test genotipico può determinare il pattern allelico del paziente. Attualmente 3 alleli – TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C – rappresentano circa il 95% di soggetti con livelli ridotti di attività di TPMT. Circa lo 0,3% (1:300) dei pazienti ha due alleli non-funzionali (omozigoti-carenti) del gene TPMT e ha poca o nessuna attività enzimatica rilevabile. Circa il 10% dei pazienti ha un allele non-funzionale TPMT (eterozigote) 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 anche paragrafo 4.4).

Eliminazione

Dopo somministrazione per via orale di 100 mg ³⁵S-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 di azatioprina. La clearance renale di 6-MP e l'emivita di 6-MP sono rispettivamente di 191 ml/min/m² e 0,9 ore.

Popolazioni speciali di pazienti

Anziani

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

Pazienti con danno renale

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

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenesi

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 teratogenesi era evidente nei conigli a dosi di 10 mg/kg di peso corporeo al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina.

Mannitolo.

Amido di mais.

Povidone K25.

Sodio croscarmellosso.

Stearilfumarato di sodio.

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa.

Macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nell'astuccio originale, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezionamento in blister in PVC/PVDC/alluminio

Confezioni da 50 e 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per la manipolazione e lo smaltimento

Non vi sono rischi associati alla manipolazione delle compresse con il rivestimento integro. In tal caso non sono necessarie speciali precauzioni per la sicurezza.

Tuttavia, nel caso in cui il personale infermieristico divida le compresse, l'azatiopina come tutti i farmaci citotossici deve essere manipolata in stretto accordo con le istruzioni (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

I farmaci non utilizzati e le attrezzature contaminate vanno temporaneamente conservati in contenitori chiaramente contrassegnati. Tutto il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito secondo le norme locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

Immunoprin 50 mg, compresse rivestite con film 50 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
AIC n.:037476013
Immunoprin 50 mg, compresse rivestite con film 100 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
AIC n.:037476025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO