

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azoleprin 75 mg, compresse rivestite con film.
Azoleprin 100 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 75 mg o 100 mg di azatioprina.

Questo prodotto contiene 54,15 mg di lattosio per ogni compressa rivestita con film di Azoleprin 75 mg.

Questo prodotto contiene 72,20 mg di lattosio per ogni compressa rivestita con film di Azoleprin 100 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

75 mg: compressa di colore giallo chiaro, rotonda, con una linea di frattura.

100 mg: compressa di colore giallo chiaro, oblunga, con una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due parti uguali, ma non è destinata a essere divisa (vedere paragrafo 4.2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film è indicato nei regimi immunosoppressivi come aggiunta ai farmaci immunosoppressori che costituiscono il trattamento base (immunosoppressione di base).

Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film è indicato in combinazione con altri immunosoppressori per la profilassi del rigetto di trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, polmone o pancreas.

Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film viene usato come antimetabolita immunosoppressore da solo o, più comunemente, in combinazione con altri farmaci (di solito corticosteroidi) e/o procedure che influenzano la risposta immunitaria. L'effetto terapeutico può comparire anche dopo settimane o mesi e può includere un risparmio di steroidi, riducendo in tal modo la tossicità associata al dosaggio elevato e all'uso prolungato dei corticosteroidi.

Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film è indicato, da solo o in combinazione con corticosteroidi e/o altri farmaci e procedure, nei casi gravi delle seguenti malattie, nei pazienti che non tollerano gli steroidi o che ne sono dipendenti 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 (DMARDs, Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs, farmaci antireumatici modificanti la malattia).
- Malattia infiammatoria intestinale di entità moderata o grave (malattia di Crohn o colite ulcerosa).
- Lupus eritematoso sistemico.
- Dermatomiosite o polimiosite.
- Epatite cronica attiva autoimmune.
- Poliarterite nodosa.
- Anemia emolitica autoimmune.
- Porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite con l'aiuto di almeno un bicchiere di liquido (200 ml).

Per diminuire il rischio di nausea, le compresse devono essere assunte durante i pasti.

Trapianto

A seconda del regime immunosoppressivo prescelto, nel primo giorno di terapia può essere somministrato un dosaggio fino a 5 mg/kg di peso corporeo/die. La dose di mantenimento può variare tra 1 e 4 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere aggiustata in funzione delle necessità cliniche e della tolleranza ematologica.

Le prove indicano che, a causa del rischio di rigetto del trapianto, la terapia con Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film deve essere proseguita in maniera indefinita, anche se è necessaria la somministrazione del farmaco solo a basse dosi.

Altre patologie

In generale, il dosaggio iniziale è di 1-3 mg/kg di peso corporeo/die e va aggiustato a seconda della risposta clinica (che può non manifestarsi per settimane o mesi) e della tolleranza ematologica.

Quando è evidente una risposta terapeutica, 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 3-6 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.

Nel trattamento dell'epatite cronica attiva la posologia è in genere di 1,0-1,5 mg/kg di peso corporeo/die.

Pazienti con compromissione renale e/o epatica

Nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica va prescritto il dosaggio al limite inferiore dell'intervallo posologico normale. Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film è controindicato nella compromissione epatica grave (vedere il paragrafo 4.3).

Uso nei bambini e negli adolescenti

I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso di Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film nel trattamento dell'artrite cronica giovanile, del lupus eritematoso sistemico, della dermatomiosite e della poliarterite nodosa.

Per quanto concerne le altre indicazioni, le raccomandazioni relative alla posologia si applicano ai bambini e agli adolescenti, come pure agli adulti.

Uso negli anziani

Non vi sono informazioni specifiche su come gli anziani tollerino Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film. Si raccomanda pertanto che i dosaggi impiegati siano quelli al limite inferiore dell'intervallo posologico normale (per i controlli dell'esame emocromocitometrico, vedere il paragrafo 4.4).

Quando contemporaneamente ad azatioprina vengono somministrati allopurinolo, ossipurinolo o tiopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta a un quarto di quella originaria (vedere il paragrafo 4.5).

Possono occorrere settimane o mesi prima di poter osservare un effetto terapeutico.

Il medicinale può essere somministrato per lungo tempo, a meno che il paziente non evidenzi un'intolleranza al preparato.

La sospensione di Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film deve essere sempre un processo graduale, da eseguire sotto stretto monitoraggio.

Evitare di dividere le compresse. Qualora sia necessario dividerle, evitare il contatto con la pelle e l'inalazione delle particelle disperse della compressa (vedere i paragrafi 4.4 e 6.6).

Per somministrazioni appropriate a lungo termine devono essere usati, se necessario, altri medicinali contenenti 25 mg di principio attivo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo azatioprina, a 6-mercaptopurina (metabolita di azatioprina) o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Infezioni gravi.
- Funzionalità epatica o midollare gravemente compromessa.
- Pancreatite.
- Vaccinazione con qualunque vaccino vivo, soprattutto BCG, vaiolo, febbre gialla.
- Gravidanza, a meno che i benefici non siano superiori ai rischi (vedere il paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso delle compresse rivestite con film di Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film comporta alcuni potenziali pericoli, pertanto esse non devono essere prescritte a meno che il paziente non possa essere sottoposto ad accurato monitoraggio degli eventuali effetti tossici per tutta la durata del trattamento.

- Durante le prime 8 settimane di trattamento occorre eseguire almeno una volta la settimana un esame emocromocitometrico completo, inclusa la conta delle piastrine. Esso deve essere effettuato più di frequente:
 - se si impiegano alte dosi
 - nei pazienti anziani
 - se la funzionalità renale è compromessa
 - se la funzionalità epatica è lievemente o moderatamente compromessa (vedere anche i paragrafi 4.2 e 5.2)
 - se la funzione midollare è lievemente o moderatamente compromessa (vedere anche il paragrafo 4.2)
 - nei pazienti con ipersplenismo. Dopo 8 settimane la frequenza dei controlli dell'esame

emocromocitometrico può essere ridotta. Si raccomanda di ripetere tale esame ogni mese, o almeno a intervalli non superiori a 3 mesi.

Ai pazienti va raccomandato di informare immediatamente il proprio medico in caso di comparsa di ulcere alla gola, febbre, infezioni, ematomi, emorragie o altri segni di mielodepressione.

- La funzionalità epatica deve essere controllata regolarmente, specialmente nei pazienti con disfunzione epatica.
- I soggetti con deficit ereditario dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) possono mostrare un'insolita sensibilità agli effetti mielosoppressori di azatioprina e una predisposizione allo sviluppo di una rapida depressione del midollo osseo in seguito all'avvio del trattamento con azatioprina. Questo problema può essere esacerbato dalla co-somministrazione di farmaci con un effetto inibitorio del TPMT, come olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. È stato inoltre segnalato che la diminuzione dell'attività del TPMT aumenta il rischio di mielodisplasia e leucemie secondarie nei soggetti in terapia con 6-mercaptopurina (il metabolita attivo di azatioprina) in associazione con altri agenti citotossici (vedere il paragrafo 4.8).
- Alcuni dati limitati indicano che Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film non è efficace nei pazienti con deficit ereditario di ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (sindrome di Lesch-Nyhan). Pertanto Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film non deve essere utilizzato in questi pazienti.
- La coagulazione deve essere strettamente monitorata quando contemporaneamente ad Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film vengono somministrati anticoagulanti cumarinici (vedere il paragrafo 4.5).
- La sospensione di Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film può dar luogo a un grave peggioramento della condizione, per esempio nel lupus eritematoso sistemico con nefrite, nella dermatomiosite e nella polimiosite, nella malattia di Crohn, nella colite ulcerativa, nella poliarterite nodosa, nella porpora trombocitopenica idiopatica refrattaria cronica, nell'anemia autoimmune emolitica, nell'artrite reumatoide grave in fase attiva o nell'epatite autoimmune.
- La sospensione di Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film deve essere sempre un processo graduale, da eseguire sotto stretto monitoraggio.
- Se insieme ad Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film vengono somministrati vaccini inattivati o tossoidi, la risposta immunitaria deve sempre essere controllata mediante determinazione della titolazione.
- Durante il trattamento con Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film si è registrato nei pazienti un aumento del numero di tumori della pelle, che sono stati individuati soprattutto nelle aree cutanee esposte al sole. I pazienti vanno messi in guardia contro l'eccessiva esposizione al sole e ai raggi UV e la cute deve essere esaminata a intervalli di tempo regolari (vedere anche il paragrafo 4.8).
- Particolare cautela va usata nei pazienti con infezioni acute non trattate (vedere anche il paragrafo 4.3).
- Nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci citotossici, Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film deve essere somministrato solo sotto stretta supervisione.

Mutagenicità

Alterazioni cromosomiche sono state rilevate nei pazienti sia di sesso maschile sia di sesso femminile trattati con azatioprina, tuttavia il ruolo di azatioprina nello sviluppo di tali anomalie è di difficile determinazione.

Carcinogenicità (vedere anche il paragrafo 4.8)

I pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva hanno un rischio maggiore di sviluppare linfomi non-Hodgkin e altre patologie maligne, soprattutto tumori cutanei (melanoma e non-melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e carcinoma della cervice in situ. Il rischio pare essere correlato all'intensità e alla durata dell'immunosoppressione, piuttosto che all'uso di un qualunque farmaco specifico. Si è rilevato che la riduzione o l'interruzione dell'immunosoppressione può essere associata a una regressione parziale o completa dei linfomi non-Hodgkin e dei sarcomi di Kaposi.

Nota sulla manipolazione del farmaco

Azatioprina è mutagena e potenzialmente cancerogena. Quando si manipola questa sostanza devono essere prese precauzioni adeguate e ciò deve essere tenuto presente specialmente da parte delle infermiere in stato di gravidanza (vedere il paragrafo 6.6).

Se le compresse rivestite con film devono essere divise a metà, va evitato il contatto della cute con la loro polvere o con l'area di rottura (vedere i paragrafi 4.2 e 6.6)

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

- a) Allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo hanno un effetto inibitore sul metabolismo di azatioprina attraverso il blocco dell'enzima xantina-ossidasi. Se contemporaneamente ad azatioprina vengono somministrati allopurinolo, ossipurinolo e/o tiopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta a un quarto di quella originaria (vedere il paragrafo 4.2).
- b) Esiste la prova clinica che azatioprina antagonizza l'effetto dei miorellassanti non-depolarizzanti quali curaro, d-tubocurarina e pancuronio. Dati sperimentali confermano che azatioprina fa regredire il blocco neuromuscolare indotto da d-tubocurarina e dimostrano che potenzia quello indotto da succinilcolina. Occorre raccomandare ai pazienti di informare l'anestesista del loro trattamento con Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film prima di eventuali interventi chirurgici.
- c) Se azatioprina viene combinata con altri immunosoppressori, come ciclosporina e tacrolimus, si deve tenere conto del maggior rischio di un'eccessiva immunosoppressione.
- d) Sono state osservate interazioni tra azatioprina e infliximab nel trattamento della malattia di Crohn.
I pazienti in trattamento con azatioprina hanno presentato, nelle prime settimane dopo l'infusione di infliximab, aumenti transitori delle concentrazioni di 6-TGN (6-tioguanina nucleotide, un metabolita attivo di azatioprina) e riduzioni del numero medio dei leucociti, che sono tornati ai livelli precedenti dopo 3 mesi.
- e) Se azatioprina viene somministrata contemporaneamente a derivati aminosalicilici come olsalazina, mesalazina e sulfasalazina, vi è il rischio di un aumento dell'effetto mielosoppressivo, quale risultato dell'inibizione del suo metabolismo epatico (vedere il paragrafo 4.4).
- f) In caso di somministrazione concomitante con azatioprina, è stata rilevata un'inibizione dell'effetto anticoagulante di warfarin e di fenprocumone; pertanto in tal caso è necessario un attento monitoraggio della coagulazione.

- g) La co-somministrazione di azatioprina e ACE-inibitori, trimetoprim/sulfametoxazolo, cimetidina o indometacina aumenta il rischio di mielosoppressione (vedere il paragrafo 4.4).
- h) Il trattamento concomitante di azatioprina e agenti con proprietà mielosoppressive/citotossiche può aumentare gli effetti mielotossici. Questo si applica anche al caso in cui il trattamento con azatioprina viene iniziato solo poco dopo il completamento di terapie mielosoppressive (vedere il paragrafo 4.4).
- i) È stato dimostrato che furosemide riduce il metabolismo di azatioprina *in vitro* da parte del tessuto epatico umano. La rilevanza clinica di questo dato, tuttavia, non è nota.
- j) L'attività immunosoppressiva di azatioprina può provocare una risposta atipica e forse pericolosa ai vaccini vivi e pertanto, per ragioni teoriche, la somministrazione di tali vaccini a pazienti trattati con azatioprina è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).
- k) Una ridotta risposta ai vaccini uccisi è probabile e una tale risposta al vaccino dell'epatite B è stata osservata tra pazienti trattati con una combinazione di azatioprina e corticosteroidi.
Un piccolo studio clinico ha indicato che dosi terapeutiche standard di azatioprina non influenzano negativamente la risposta al vaccino pneumococcico polivalente, come determinato in base alla concentrazione media dell'anticorpo specifico anti-capsulare (vedere il paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film non deve essere usato in gravidanza senza un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici (vedere il paragrafo 4.3).

Negli studi condotti sugli animali Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film è stato teratogeno ed embriotossico (vedere il paragrafo 5.3).

Azatioprina e i suoi metaboliti sono stati riscontrati in basse concentrazioni nel sangue fetale e nel liquido amniotico dopo somministrazione alla madre. Leucopenia e/o trombocitopenia sono state riportate in numerosi neonati le cui madri erano state trattate con azatioprina nel corso della gravidanza. Durante la gravidanza si raccomanda un'attenzione ancora maggiore nel monitoraggio ematologico della madre e una riduzione della posologia in caso di leucopenia. Sia le donne sia gli uomini in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la conclusione della terapia. Questo vale anche per i pazienti con fertilità ridotta a causa di uremia cronica, poiché dopo il trapianto essa torna in genere normale.

Azatioprina interferisce con l'efficienza di contraccettivi intrauterini, pertanto si raccomanda di usare un metodo anticoncezionale diverso o metodi aggiuntivi.

Dopo esposizione *in utero* ad azatioprina in combinazione con prednisone si osserva una temporanea diminuzione della funzione immunitaria. Ritardo di crescita intrauterina e parto prematuro sono stati descritti in caso di trattamento combinato con azatioprina e prednisolone. Le conseguenze a lungo termine di queste proprietà di azatioprina non sono note, ma molti bambini esposti alla sostanza *in utero* hanno ora raggiunto l'età di 10 anni senza che sia stato segnalato alcun problema.

Effetti sulla fertilità

La cura dell'insufficienza renale cronica mediante trapianto di rene, che coinvolge la somministrazione di azatioprina, è stata accompagnata da un aumento della fertilità sia nei riceventi di sesso maschile sia in quelli di sesso femminile (per le misure contraccettive, vedere sopra).

Allattamento

La 6-mercaptopurina, il metabolita attivo di azatioprina, è stata identificata nel colostro e nel latte di donne trattate con azatioprina. L'allattamento al seno e l'uso concomitante di azatioprina sono pertanto controindicati (vedere il paragrafo 4.3).

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

A causa della possibilità di reazioni avverse al farmaco, come capogiri, e delle diverse reazioni a livello individuale, la capacità di guidare attivamente nel traffico o di utilizzare macchinari può essere compromessa dalla terapia con azatioprina. Questo deve essere considerato soprattutto in caso di assunzione concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Si può prevedere che gli effetti indesiderati si verifichino in circa il 15% dei pazienti. Il tipo, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse può dipendere dalla dose di azatioprina e dalla durata del trattamento, nonché dalla malattia di base del paziente o dalle terapie concomitanti.

Il principale effetto indesiderato di azatioprina è una depressione, dose-correlata e generalmente reversibile, della funzione midollare, che si esprime con leucopenia, trombocitopenia e anemia. La leucopenia può verificarsi in oltre il 50% di tutti i pazienti trattati con dosi convenzionali di azatioprina.

La frequenza degli effetti indesiderati è stata classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)

Molto rara ($<1/10.000$):

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

Infezioni e infestazioni

Pazienti trapiantati sottoposti a terapia con azatioprina in associazione con altri immunosoppressori.

Molto comuni: Infezioni virali, micotiche e batteriche

Altre patologie

Non comuni: Infezioni virali, micotiche e batteriche

I pazienti sottoposti a terapia con azatioprina da sola o in associazione con altri immunosoppressori, soprattutto corticosteroidi, hanno dimostrato una maggiore predisposizione alle infezioni virali, micotiche e batteriche.

Tumori benigni e maligni (compresi cisti e polipi)

Rari: Neoplasie, tra cui linfomi non-Hodgkin, tumori cutanei, (melanoma e non-melanoma) sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e carcinoma della cervice in situ, leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (vedere il paragrafo 4.4)

Il rischio di sviluppare linfomi non-Hodgkin e altre patologie maligne, soprattutto tumori cutanei (melanoma e non-melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e carcinoma della

cervice in situ, è aumentato nei pazienti che assumono farmaci immunosoppressori, soprattutto nei riceventi di trapianti sottoposti a una terapia aggressiva che deve essere mantenuta ai minimi livelli di efficacia. Il rischio aumentato di sviluppare linfomi non-Hodgkin nei pazienti immunodepressi con artrite reumatoide rispetto alla popolazione generale sembra essere correlato almeno in parte alla malattia stessa.

Si sono avute rare segnalazioni di leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (in alcuni casi in associazione con anomalie cromosomiche).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni: Depressione della funzione midollare, leucopenia.

Comuni: Trombocitopenia

Non comuni: Anemia

Rari: Agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia eritroide

Azatioprina può essere associata a una depressione della funzione midollare dose-correlata, generalmente reversibile, che si esprime nella maggioranza dei casi sotto forma di leucopenia, ma talvolta anche come anemia e trombocitopenia e raramente come agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica. Queste manifestazioni si hanno soprattutto nei pazienti predisposti allo sviluppo di mielotossicità come quelli con deficit del TPMT e insufficienza renale o epatica e nei pazienti in cui non si effettua una riduzione della dose di azatioprina durante una terapia concomitante con allopurinolo.

In associazione con la terapia con azatioprina è stato anche osservato un aumento reversibile dose-correlato del volume corpuscolare medio e del contenuto di emoglobina dei globuli rossi. Sono inoltre state rilevate modificazioni megaloblastiche del midollo, ma l'anemia megaloblastica e l'ipoplasia eritroide gravi sono rare.

Disturbi del sistema immunitario

Non comuni: Reazioni di ipersensibilità

Molto rari: Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

In seguito alla somministrazione di azatioprina sono state occasionalmente descritte numerose diverse sindromi di tipo clinico che paiono essere manifestazioni idiosincratice di ipersensibilità. Le manifestazioni cliniche comprendono sensazione di malessere generale, capogiri, nausea, vomito, diarrea, febbre, brividi febbrili, esantema, eruzione cutanea, vasculite, mialgia, artralgia, ipotensione, disfunzione renale, disfunzione epatica e colestasi (vedere Patologie epatobiliari).

In molti casi la risomministrazione del farmaco ha confermato l'associazione di tali manifestazioni con azatioprina.

L'immediata sospensione di azatioprina e l'istituzione, ove appropriato, di un supporto circolatorio hanno portato nella maggioranza dei casi alla guarigione.

Altre gravi patologie di base hanno contribuito ai decessi occorsi molto raramente.

In seguito a una reazione di ipersensibilità ad azatioprina è opportuno valutare con cautela in relazione al singolo paziente la necessità di proseguire la terapia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rari: Polmonite reversibile

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Nausea e anoressia con vomito occasionale

Non comuni: Pancreatite

Rari: Colite, diverticolite e perforazione intestinale nei pazienti trapiantati, grave diarrea nei soggetti con patologie infiammatorie intestinali

Una minoranza di pazienti accusa nausea alla prima assunzione di azatioprina, la quale pare tuttavia essere alleviata dalla somministrazione post-prandiale.

Nei pazienti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva sono state segnalate complicanze gravi, tra cui colite, diverticolite e perforazione intestinale. Tuttavia l'eziologia non è stata identificata chiaramente e può esservi un coinvolgimento della terapia con corticosteroidi ad alte dosi. Nei pazienti trattati con azatioprina per patologia infiammatoria intestinale è stata osservata diarrea grave, ricorrente in caso di risomministrazione del farmaco.

La pancreatite è stata segnalata in una piccola percentuale di pazienti in terapia con azatioprina, soprattutto in quelli che hanno ricevuto un trapianto di reni e con una diagnosi di patologia infiammatoria intestinale. La correlazione della pancreatite con la somministrazione di un particolare farmaco è difficile, tuttavia la risomministrazione ha confermato l'associazione occasionale di tale manifestazione con la terapia a base di azatioprina.

Patologie epatobiliari

Non comuni: Colestasi e grave alterazione dei test di funzionalità epatica.

Rari: Danno epatico potenzialmente fatale

In associazione con la somministrazione di azatioprina, sono state segnalate occasionalmente colestasi e deterioramento della funzionalità epatica, solitamente reversibili con la sospensione della terapia. Questo può essere associato ai sintomi di una reazione di ipersensibilità (Vedere Reazioni di ipersensibilità).

Durante la somministrazione cronica di azatioprina, soprattutto nei pazienti trapiantati, è stato descritto un danno epatico, raro ma potenzialmente fatale. I reperti istologici includono dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, malattia veno-occlusiva e iperplasia nodulare rigenerativa. In caso di sospetto clinico di malattia veno-occlusiva è necessario interrompere definitivamente la terapia con azatioprina. Occasionalmente, la sospensione di azatioprina ha determinato il miglioramento temporaneo o permanente sia dei sintomi epatici che del relativo quadro isto-patologico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: Alopecia

Nei pazienti trattati con azatioprina e altri farmaci immunosoppressori è stata descritta in alcuni casi perdita dei capelli. In molti casi questo sintomo è scomparso spontaneamente, nonostante la prosecuzione della terapia. La correlazione tra l'alopecia e il trattamento con azatioprina è tuttavia incerta.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

I principali segni del sovradosaggio da Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film sono emorragia, ematomi, ulcerazione della gola e infezione inspiegabile, per effetto della depressione midollare che può raggiungere l'apice dopo 9-14 giorni. La manifestazione di questi segni è più probabile in seguito a sovradosaggio cronico che dopo la somministrazione

di una singola dose troppo elevata. È stato inoltre segnalato il caso di un paziente che ha ingerito una dose singola di 7,5 g di azatioprina i cui immediati effetti tossici sono stati nausea, vomito e diarrea, seguiti da lieve leucopenia e lievi alterazioni della funzionalità epatica. La ripresa è stata regolare.

Trattamento

Non esistono antidoti specifici per azatioprina, In caso di sovradosaggio è stata effettuata una lavanda gastrica. Per effettuare il tempestivo trattamento di eventuali effetti indesiderati è necessario attuare il successivo monitoraggio del paziente, tra cui quello ematologico. La validità del trattamento dialitico dei pazienti che hanno assunto una dose eccessiva di azatioprina non è nota, sebbene l'azatioprina sia parzialmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri immunosoppressori

Codice ATC: L04AX01

L'azatioprina è un derivato imidazolico della 6-mercaptopurina (6-MP). *In vivo* viene rapidamente scissa in 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo.

La 6-MP attraversa facilmente le membrane cellulari e all'interno delle cellule viene convertita in numerosi analoghi solforati della purina, tra cui il principale nucleotide attivo, l'acido tiinosinico. Il tasso di conversione varia da soggetto a soggetto. I nucleotidi non attraversano la membrana cellulare e pertanto non vanno in circolo nei liquidi corporei. A prescindere dalla somministrazione diretta o dalla derivazione da azatioprina *in vivo*, la 6-MP viene eliminata soprattutto come metabolita inattivo ossidato, ovvero l'acido tiourico. Questa ossidazione è prodotta dalla xantina ossidasi, un enzima inibito da allopurinolo. L'attività della parte metilnitroimidazolica della molecola non è stata ancora chiaramente definita, tuttavia in vari sistemi essa sembra modificare l'attività di azatioprina, rispetto a quella della 6-MP. La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di azatioprina o della 6-MP non ha alcun valore prognostico per quanto concerne l'efficacia o la tossicità di questi composti.

Azatioprina ha un effetto sia sulla reazione immunologica sia sulla crescita tumorale. Il suo ruolo principale è stato quello di agente che sopprime la risposta immunitaria. L'esatto meccanismo con cui si ottiene tale effetto non è noto. Sono stati suggeriti, tuttavia, i seguenti meccanismi di azione:

- i. L'azione come antimetabolita purinico della 6-MP liberata.
- ii. Il possibile blocco per alchilazione dei gruppi -SH.
- iii. L'inibizione di numerose vie nella biosintesi degli acidi nucleici e quindi l'impedimento della proliferazione e dell'attività delle cellule immunocompetenti (linfociti B e T).
- iv. Il danno dell'acido desossiribonucleico (DNA) attraverso l'incorporazione di tio-analoghi della purina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, azatioprina è bene assorbita. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte 1-2 ore dopo la somministrazione di una dose.

Azatioprina si distribuisce rapidamente in tutto il corpo. L'emivita plasmatica è di 3-5 ore. Soltanto il 30% del medicinale si lega alle proteine plasmatiche, mentre il 12, 5% penetra nel liquor.

Azatioprina viene estesamente metabolizzata in acido 6-tiinosinico e metil-mercaptopurina ribonucleotide, che sono in parte responsabili dell'effetto del medicinale.

L'effetto *in vivo* è complicato dall'azione del metil-nitroimidazolo, anch'esso riscontrato.

Fino al 50% di una dose viene escreto nelle urine durante le prime 24 ore dopo la somministrazione, per il 10% circa come sostanza imm modificata. Solo il 12,6% della dose viene escreto in 48 ore con le feci. Non vi sono segni di circolazione enteroepatica.

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale può essere necessario ridurre il dosaggio, probabilmente quale risultato della diminuita eliminazione dei metaboliti attivi di azatioprina.

Il metabolismo dell'azatioprina è alterato anche nei pazienti con funzionalità epatica compromessa. La conversione nella forma attiva è ridotta e in particolare è diminuita la degradazione a metaboliti eliminabili (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

La mercaptopurina, un metabolita di azatioprina, è stata identificata nel colostro e nel latte di donne trattate con azatioprina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenicità o letalità embrionale sono state osservate in numerose specie animali, con vari gradi di sensibilità. Nei conigli una dose di 5-15 mg/kg di peso corporeo/die somministrata ai giorni 6-14 della gravidanza ha prodotto anomalie scheletriche e nei topi e nei ratti dosi di 1-2 mg/kg di peso corporeo/die somministrate ai giorni 3-12 della gravidanza sono risultate letali per gli embrioni.

Azatioprina è risultata mutagena in numerosi test di genotossicità *in vitro* e *in vivo*.

In studi a lungo termine sulla carcinogenicità di azatioprina nei topi e nei ratti è stata osservata un' aumentata incidenza di linfosarcomi (topi) e tumori epiteliali e carcinomi (ratti) per dosaggi corrispondenti fino al doppio di quelle terapeutiche umane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone K25 (E1201)

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato (E572)

Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Polivinilalcol

Talco (E553b)

Macrogol 3350

Polisorbato 80 (E433)

Acqua purificata

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare Azoleprin 75 mg e 100 mg compresse rivestite con film nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

6.5. Natura e contenuto della confezione

Contenitore in plastica polietilenica con tappo a vite in polietilene.

50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

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 sanitario divida a metà le compresse, gli agenti citotossici devono essere manipolati in stretta osservanza delle istruzioni (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

I medicinali non utilizzati e le attrezzature contaminate vanno temporaneamente conservati in contenitori chiaramente contrassegnati. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040802047/M : " 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN CONTENITORE PE

040802035/M : " 100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN CONTENITORE PE

040802011/M : " 75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN CONTENITORE PE

040802023/M : " 75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN CONTENITORE PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2012