

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZATIOPRINA ASPEN 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Azatioprina

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: azatioprina 50 mg

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa da 50 mg contiene 74 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

L'azatioprina è utilizzata come agente immunosoppressivo ed antimetabolita sia da sola che, più comunemente, in associazione ad altri medicinali (solitamente cortisonici) e con 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, riducendo così la tossicità associata agli alti dosaggi e all'uso prolungato dei cortisonici.

L'azatioprina, in associazione con i cortisonici e/o con altri medicinali e tecniche immunosoppressivi, è indicata per prolungare la sopravvivenza nei pazienti che hanno ricevuto trapianti d'organo, come ad esempio trapianto renale, cardiaco ed epatico. Riduce inoltre la necessità di cortisonici nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto renale.

L'azatioprina è indicata nel trattamento delle forme da moderate a gravi delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (malattia di Crohn e colite ulcerosa) nei pazienti nei quali sia richiesta la terapia corticosteroidica, nei pazienti che non tollerano la terapia corticosteroidica, o nei pazienti refrattari ad altre terapie standard di prima linea.

L'azatioprina, sia da sola che più comunemente in associazione con i cortisonici e/o con altri medicinali e con altre tecniche, è stata utilizzata con beneficio clinico (che può comprendere la riduzione della posologia o l'interruzione dei cortisonici), in una percentuale di 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 refrattaria idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 06/03/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Posologia

Si deve consultare la letteratura medica specialistica come guida relativa all'esperienza clinica in condizioni particolari.

Popolazioni

Adulti

Trapianti

A seconda del regime di immunosoppressione adottato, si usa una dose fino a 5 mg/kg/die per via orale il primo giorno di terapia.

La dose di mantenimento varia da 1 a 4 mg/kg/die, aggiustata secondo le esigenze cliniche e la tolleranza ematologica.

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

Altre indicazioni

Nelle altre indicazioni in generale la dose iniziale è compresa tra 1 e 3 mg/kg/die e deve essere aggiustata (entro questi limiti) a seconda della risposta clinica (che può non essere evidente per settimane o mesi) e della tolleranza ematologica.

Quando la risposta terapeutica è evidente, occorre considerare la possibilità di ridurre la dose di mantenimento al livello di posologia più basso compatibile con il mantenimento della risposta terapeutica. Se non si osserva alcun miglioramento nello stato di salute del paziente nei primi tre mesi, occorre considerare la possibilità di interrompere la terapia con AZATIOPRINA ASPEN.

Tuttavia, nei pazienti con malattia infiammatoria cronica dell'intestino, deve essere presa in considerazione una durata di trattamento non inferiore ai 12 mesi in quanto una risposta al trattamento può non essere clinicamente evidente prima di 3-4 mesi.

La dose di mantenimento richiesta può variare fra 1 e 3 mg/kg/die, in base alla patologia da trattare e alla risposta individuale del paziente, compresa la tolleranza ematologica.

Popolazione pediatrica

Trapianti

La posologia nei bambini è la stessa degli adulti (vedere paragrafo 4.2 Adulti – Trapianti)

Altre indicazioni

La posologia nei bambini è la stessa degli adulti (vedere paragrafo 4.2 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).

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 paragrafo 4.2.)

Compromissione renale

Dato che la farmacocinetica di azatioprina non è stata formalmente studiata nei pazienti con compromissione renale, non possono essere fornite specifiche raccomandazioni sulla dose. Poiché la compromissione della funzione renale può portare ad una eliminazione più lenta di azatioprina e dei suoi metaboliti, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio iniziale nei pazienti con funzione renale compromessa. I pazienti devono essere monitorati per eventi avversi correlati alla dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Dato che la farmacocinetica di azatioprina non è stata formalmente studiata nei pazienti con compromissione epatica, non possono essere fornite specifiche raccomandazioni sulla dose. Poiché la compromissione della funzione epatica può portare ad una eliminazione più lenta di azatioprina e dei suoi metaboliti, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio iniziale nei pazienti con funzione epatica compromessa. I pazienti devono essere monitorati per eventi avversi correlati alla dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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 paragrafi 4.4 e 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 paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con variante 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 azatioprina. In ogni caso, è necessario l'attento monitoraggio dell'emocromo.

I pazienti di etnia asiatica sono particolarmente a rischio, a causa dell'aumento della frequenza della mutazione in questa popolazione. La dose iniziale ottimale per pazienti affetti da deficit eterozigote o omozigote non è stata determinata.

Interazioni con altri medicinali

Quando in concomitanza ad azatioprina sono somministrati inibitori della xantina ossidasi, come l'allopurinolo, 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).

Modo di somministrazione

Uso orale.

L'azatioprina può essere assunta con o senza cibo, ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. Alcuni pazienti possono manifestare nausea quando assumono azatioprina per la prima volta. Con la somministrazione orale, la nausea sembra migliorare se le compresse vengono somministrate dopo i pasti. Tuttavia, la somministrazione di azatioprina dopo i pasti può ridurre l'assorbimento orale e pertanto deve essere considerato il monitoraggio dell'efficacia terapeutica dopo questo tipo di somministrazione (vedere paragrafo 4.8). La dose non deve essere presa con latte o derivati del latte (vedere paragrafo 4.5). L'azatioprina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di latte o di derivati del latte (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'azatioprina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

L'ipersensibilità alla 6-mercaptopurina deve allertare il medico prescrittore su una probabile ipersensibilità all'azatioprina.

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 fino ad almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (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.

Deve essere prestata particolare attenzione nel monitorare la risposta ematologica e nel ridurre il dosaggio 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, 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 al proprio medico curante qualsiasi evidenza di infezioni, 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).

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.

I pazienti di etnia asiatica sono particolarmente a rischio, a causa dell'aumento della frequenza della mutazione in questa popolazione. La dose iniziale ottimale per pazienti affetti da deficit eterozigote o omozigote non è stata determinata.

Si deve considerare di effettuare il test genotipico e fenotipico delle varianti di NUDT15 prima di iniziare la terapia a base di tiopurina in tutti i pazienti (inclusi i pazienti pediatrici) per ridurre il rischio correlato alla tiopurina di leucocitopenia e alopecia gravi, specialmente nelle popolazioni asiatiche (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Ipersensibilità

I pazienti che pensano di avere avuto in passato ipersensibilità alla 6-mercaptopurina non devono usare il suo profarmaco azatioprina e viceversa a meno che il paziente non abbia confermato con test allergologici l'ipersensibilità al medicinale responsabile e abbia avuto risultati negativi per l'altro.

Compromissione renale e/o epatica

Si consiglia cautela durante la somministrazione di azatioprina in pazienti con compromissione renale e/o epatica. In questi pazienti si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio iniziale e si deve monitorare attentamente la risposta ematologica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sindrome di Lesh-Nyhan

Esperienze limitate suggeriscono che 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.

Mutagenesi

Sono state osservate anomalie cromosomiche in pazienti maschi e femmine trattati con azatioprina. E' 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 (vedere paragrafo 4.6).

Azatioprina e luce ultravioletta a onde lunghe hanno mostrato un effetto clastogeno sinergico nei pazienti trattati con azatioprina per alcuni disturbi.

Cancerogenesi (vedere paragrafo 4.8)

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 tumore della cervice uterina in situ. L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e 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 associati al virus di Epstein-Barr (EBV).

I pazienti in trattamento con più agenti immunosoppressivi possono essere a rischio di una sovraimmunosoppressione, 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.

Sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T quando azatioprina è stata utilizzata da sola o assieme ad agenti anti-TNF o altri immunosoppressori. Sebbene la maggior parte dei casi segnalati riguardi la popolazione con malattie infiammatorie croniche dell'intestino, sono stati segnalati anche casi al di fuori di questo tipo di popolazione (vedere paragrafo 4.8).

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 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 paragrafo 4.8)

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

prima di iniziare la somministrazione di immunosoppressori, 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 immunosoppressori. La terapia

immunosoppressiva deve essere interrotta ai primi segni o sintomi che suggeriscono LMP e deve essere intrapresa una appropriata valutazione per definire una diagnosi (vedere paragrafo 4.8).

Epatite B (vedere paragrafo 4.8)

I portatori di epatite B (definiti come pazienti positivi per gli antigeni di superficie dell'epatite B [HBsAg] per più di sei mesi), o pazienti con documentata precedente infezione da virus dell'epatite B (HBV), che ricevono farmaci immunosoppressori sono a rischio di riattivazione della replicazione dell'HBV, con aumenti asintomatici dei livelli sierici di HBV DNA e ALT. Possono essere prese in considerazione le linee guida locali, che includano terapia profilattica con agenti orali anti-HBV.

Agenti neuromuscolari

E' necessaria particolare attenzione quando azatioprina è somministrata in concomitanza ad agenti neuromuscolari ad esempio tubocurarina e succinilcolina. Può anche potenziare il blocco neuromuscolare che è prodotto da agenti depolarizzanti quali la succinilcolina (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di informare l'anestesista del trattamento con azatioprina prima di un intervento chirurgico.

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Cibo, latte e derivati del latte

La somministrazione di azatioprina con cibo può diminuire leggermente l'esposizione sistemica, tuttavia è improbabile che questo possa avere rilevanza clinica (vedere paragrafo 4.8). Pertanto azatioprina può essere assunta con o senza cibo ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o derivati del latte in quanto questi contengono xantina ossidasi, un enzima che metabolizza la 6-mercaptopurina e può pertanto portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche della 6-mercaptopurina (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

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 fino a 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.4).

E' 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 piccolo 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 medicinali 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. E' stata segnalata mielosoppressione grave a seguito della somministrazione concomitante di azatioprina e ribavirina; pertanto la somministrazione concomitante non è consigliata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Agenti citostatici/mielosoppressori (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione concomitante di agenti citostatici, o medicinali 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.

E' stato suggerito che cimetidina e indometacina possono avere effetto mielosoppressivo, che può essere incrementato dalla somministrazione concomitante di azatioprina.

Allopurinolo/oxipurinolo/tiopurinolo e altri inibitori della xantino-ossidasi

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-mercaptopurina o con l'azatioprina, la dose di questi ultimi deve essere ridotta al 25% della dose originale (vedere paragrafo 4.2) Altri inibitori della xantino-ossidasi quali febuxostat possono diminuire il metabolismo di azatioprina. La somministrazione concomitante non è raccomandata in quanto i dati sono insufficienti per determinare una adeguata riduzione della dose.

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 paragrafo 4.4).

Metotrexato

Il metotrexato (20 mg/m² per via orale) aumenta la AUC della 6-mercaptopurina di circa il 31% e il metotrexato (2 o 5 g/m² per via endovenosa) aumenta la AUC della 6-mercaptopurina di circa il 69 e 93% rispettivamente.

Infliximab

E' stata osservata un'interazione tra azatioprina e infliximab. I pazienti che assumono azatioprina hanno manifestato aumenti transitori dei livelli di 6- TGN (6- tioguanina nucleotide, un metabolita attivo della azatioprina) e una diminuzione della conta media dei leucociti nelle settimane iniziali a seguito dell'infusione di infliximab. I livelli sono tornati ai livelli precedenti dopo 3 mesi.

Agenti neuromuscolari

Vi è evidenza clinica che l'azatioprina antagonizza l'effetto di rilassanti muscolari non depolarizzanti quali curaro, d-tubocurarina e pancuronio. Dati sperimentali confermano che l'azatioprina inverte il blocco neuromuscolare prodotto dalla d- tubocurarina e hanno mostrato che azatioprina potenzia il blocco neuromuscolare prodotto dalla succinilcolina (vedere paragrafo 4.4)

Effetti di azatioprina su altri farmaci

Anticoagulanti

E' stata riportata inibizione dell'effetto anticoagulante di warfarin e 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

Fertilità

L'effetto specifico della terapia con azatioprina sulla fertilità umana non è noto.

Gravidanza

E' stato osservato il verificarsi della trasmissione transplacentare e transamniotica sostanziale di azatioprina e dei suoi metaboliti dalla madre al feto.

L'azatioprina non deve essere somministrata a pazienti che sono in gravidanza o che probabilmente lo saranno a breve senza una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

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

Mutagenicità

Sono state osservate anomalie cromosomiche, che scompaiono col tempo, nei linfociti della prole di pazienti trattati con AZATIOPRINA ASPEN. Tranne che in casi estremamente rari, nessuna evidente anomalia fisica è stata osservata nella prole di pazienti trattati con AZATIOPRINA ASPEN.

Azatioprina e luce ultravioletta a onde lunghe hanno mostrato un effetto clastogeno sinergico nei pazienti trattati con azatioprina per alcuni disturbi (vedere paragrafo 4.4).

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

Sono state riportate leucopenia e/o trombocitopenia in una percentuale di neonati alle cui madri era stata somministrata azatioprina nel corso della gravidanza. Durante la gravidanza si consiglia particolare cura al monitoraggio ematologico.

Allattamento

Nel colostro e nel latte di donne in trattamento con azatioprina è stata identificata 6-mercaptopurina. I dati disponibili evidenziano che i livelli escreti nel latte materno sono bassi. In base ai limitati dati disponibili, il rischio per i neonati/bambini è improbabile, tuttavia non può essere escluso.

Si raccomanda alle donne che ricevono azatioprina di non allattare al seno, a meno che i benefici non superino i potenziali rischi.

Se si decide comunque di allattare, poiché 6-mercaptopurina è un potente immunosoppressore, il bambino allattato deve essere attentamente monitorato per segni di immunosoppressione, leucopenia, trombocitopenia, epatotossicità, pancreatite e altri sintomi di esposizione alla 6-mercaptopurina.

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 di azatioprina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per questo medicinale 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.

Le reazioni avverse più importanti includono depressione del midollo osseo che si manifesta più frequentemente come leucopenia, trombocitopenia o anemia; infezioni virali, fungine e batteriche, danno al fegato pericoloso per la vita; ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la convenzione sulla frequenza:

molto comune $\geq 1/10$,
 comune $\geq 1/100$, $< 1/10$,
 non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$,
 rara $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$,
 molto rara $< 1/10.000$
 non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per organi/sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni virali, fungine e batteriche in pazienti trapiantati che ricevono azatioprina in associazione con altri immunosoppressori
	Non comune	Infezioni batteriche, fungine e virali in altre popolazioni di pazienti
	Molto rara	Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) associata al virus JC a seguito dell'uso di azatioprina in associazione ad altri immunosoppressori (vedere paragrafo 4.4)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Rara	Neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e tumore della cervice uterina in situ, leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Depressione del midollo osseo; leucopenia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Anemia
	Rara	Agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia eritroide
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Molto rara	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rara	Polmonite reversibile
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
	Non comune	Pancreatite

	Molto rara	Colite, diverticolite e perforazione dell'intestino descritte in pazienti sottoposti a trapianti, diarrea grave nella popolazione con malattie infiammatorie dell'intestino
Patologie epatobiliari	Non comune	Colestasi
	Rara	Danno epatico pericoloso per la vita
Esami diagnostici	Non comune	Anomalie dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rara	Alopecia
	Non nota	Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta), fotosensibilità

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni e infestazioni

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 e riattivazioni dei virus varicella zoster, epatite B e altri agenti infettivi (vedere paragrafo 4.4).

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

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 medicinali immunosoppressori, particolarmente nei pazienti trapiantati che ricevono un trattamento aggressivo, e tale terapia dovrebbe 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

L'azatioprina può essere associata a depressione midollare, generalmente reversibile, dose-correlata, più frequentemente espressa come leucopenia, ma anche a volte come anemia e trombocitopenia, e raramente come agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica. Questo avviene particolarmente nei pazienti predisposti alla mielotossicità, quali i pazienti con deficit di TPMT e con insufficienza renale e epatica, pazienti che non riducono la dose di azatioprina quando ricevono un trattamento concomitante con allopurinolo. 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 eritroide.

Disturbi del sistema immunitario

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

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

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 molto rari di decessi segnalati. 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 gastrointestinali

Alcuni pazienti hanno manifestato nausea dopo l'inizio della terapia con azatioprina. Questa sembra diminuire se le compresse sono assunte dopo i pasti. Tuttavia la somministrazione delle compresse di azatioprina dopo i pasti può ridurre l'assorbimento orale pertanto deve essere considerato il monitoraggio dell'efficacia terapeutica dopo questo tipo di somministrazione (vedere paragrafi 4.2, 4.5. e 5.2)

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 croniche dell'intestino è comparsa diarrea grave, recidivante alla ripresa del trattamento. Si deve tener conto, nel trattare questi pazienti, della possibilità che l'esacerbazione dei sintomi possa essere farmaco-correlata.

E' stata segnalata pancreatite in una piccola percentuale di pazienti in terapia con azatioprina, in particolare in quelli sottoposti a trapianto renale o nei soggetti affetti da malattie infiammatorie intestinali.

Patologie epatobiliari

Sono state segnalate occasionalmente in associazione al trattamento con azatioprina colestasi e riduzione della funzionalità epatica, generalmente reversibili con la sospensione della terapia. Tali sintomi possono essere associati ai sintomi di reazione di ipersensibilità (vedere Disturbi del sistema immunitario). Sono stati descritti casi rari ma pericolosi per la vita di danno epatico associato a somministrazione cronica di azatioprina principalmente in pazienti sottoposti a trapianto. I referti istologici comprendono dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, malattia veno-occlusiva e iperplasia nodulare rigenerativa. In alcuni casi la sospensione della azatioprina ha comportato un miglioramento, temporaneo o permanente, del dato istologico e dei sintomi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

E' stata descritta alopecia 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 anche se si è continuata la terapia.

Popolazione pediatrica

Si assume che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse che per gli adulti.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

I principali segni del sovradosaggio sono le infezioni non altrimenti spiegabili, le ulcerazioni a carico della faringe, la comparsa di emorragie ed ematomi, 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 caso di sovradosaggio acuto. E' stato segnalato il caso di un paziente che ha ingerito una dose di 7,5 g di azatioprina in una volta. 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 è verificata senza eventi significativi.

Trattamento

Poichè 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 non sia 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: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori, Altri immunosoppressori.
Codice ATC: 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.

Effetti farmacodinamici

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'azatioprina è ben assorbita dopo la somministrazione orale. Nonostante non siano stati studiati gli effetti del cibo su azatioprina sono stati condotti studi di farmacocinetica con la 6-mercaptopurina che sono rilevanti per l'azatioprina.

La biodisponibilità media relativa di 6-mercaptopurina è stata inferiore di circa il 27% a seguito della somministrazione di cibo e latte in confronto a quella a seguito di un digiuno della durata di una notte.

La 6-mercaptopurina non è stabile nel latte a causa della presenza di xantina ossidasi (30% di degradazione entro 30 minuti) (vedere paragrafo 4.2). L'azatioprina può essere somministrata con o senza cibo ma i pazienti devono standardizzare il modo di somministrazione. La dose non deve essere assunta con latte o derivati del latte (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la somministrazione orale di [³⁵S] – azatioprina, la radioattività plasmatica massima si raggiunge dopo 1- 2 ore e decade con un'emivita di 4-6 ore. Questa non è una stima dell'emivita dell'azatioprina, tuttavia

riflette l'eliminazione dal plasma di azatioprina e dei suoi metaboliti contenenti [³⁵S]. Come conseguenza del rapido ed estensivo metabolismo di azatioprina, solo una frazione della radioattività misurata nel plasma contiene il farmaco non metabolizzato. Studi nei quali sono state determinate le concentrazioni plasmatiche di azatioprina e 6- mercaptopurina a seguito di somministrazione endovenosa di azatioprina hanno stimato che l'emivita plasmatica media di azatioprina sia nel range di 6-28 minuti e 38-114 minuti per la 6-mercaptopurina dopo somministrazione endovenosa.

L'azatioprina è principalmente escreta come acido urico 6-tiourico nelle urine. L'1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo è stato rilevato nelle urine come prodotto di escrezione minore. Questo indica che l'azatioprina non è solo scissa da un attacco nucleofilo alla posizione 5 dell'anello nitroimidazolico generando 6-mercaptopurina e 1-metil-4-nitro-5-(S-glutationil) imidazolo, ma una piccola porzione del medicinale può essere scissa tra gli atomi di S e l'anello purinico. Solo una piccola quantità della dose di azatioprina somministrata è escreta immodificata nelle urine.

Biotrasformazione

Tiopurina S-metil transferasi (TPMT)

L'attività TPMT è inversamente correlata alla concentrazione nei globuli rossi dei nucleotidi della tioguanina derivata da 6-mercaptopurina, con concentrazioni più elevate di nucleotidi della tioguanina che risultano in riduzioni maggiori nella conta dei globuli bianchi e dei neutrofili.

Individui con deficit di TPMT sviluppano concentrazioni di nucleotide citotossico tioguanina molto alte.

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 paragrafo 4.4).

Variante di NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Studi recenti hanno indicato che esiste una forte associazione tra la variante di NUDT15 NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (nota anche come NUDT15 R139C [rs116855232]), che si ritiene conduca ad una perdita della funzione dell'enzima NUDT15, e la tossicità mediata da tiopurina come leucopenia e alopecia. La frequenza di NUDT15 c.415C>T ha una variabilità etnica del 9,8 % negli asiatici orientali, 3,9 % negli ispanici, 0,2 % negli europei e 0,0 % negli africani, indicando un aumento del rischio per la popolazione asiatica. I pazienti che sono omozigoti della variante di NUDT15 (alleli di rischio di NUDT15 T) sono esposti ad un rischio eccessivo di tossicità della tiopurina rispetto agli omozigoti C.

Dosi ridotte di tiopurina per i pazienti che hanno le varianti di NUDT15 possono diminuire il loro rischio di tossicità. Perciò, prima di iniziare il trattamento con tiopurina si deve effettuare l'analisi genotipica che determina il genotipo NUDT15 per tutti i pazienti, inclusi i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). Si consiglia al medico prescrittore di stabilire la necessità di una riduzione della dose in base alla risposta dei pazienti al trattamento e al loro profilo genetico.

I pazienti con varianti in entrambi gli enzimi NUDT15 e TPMT sono significativamente meno tolleranti alle tiopurine rispetto a quelli con alleli di rischio in uno solo di questi due geni.

L'esatto meccanismo di tossicità associata a NUDT15 correlata alla tiopurina non è noto.

Popolazioni speciali di pazienti

Popolazione pediatrica- Bambini in sovrappeso

In uno studio clinico negli USA, 18 bambini (di età compresa tra 3 e 14 anni) sono stati equamente suddivisi in due gruppi; con rapporto peso altezza superiore o inferiore al 75° percentile. Ciascun bambino era in trattamento di mantenimento con 6-mercaptopurina e il dosaggio era calcolato in base alla sua superficie corporea. L'AUC media (0-∞) di 6-mercaptopurina 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 che sono 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 compromissione renale

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

L'azatioprina e/o i suoi metaboliti sono eliminati dall'emo dialisi, 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 a 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 rispetto ai pazienti senza malattia epatica. Pertanto, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Teratogenesi

Studi in ratti, topi e conigli in stato di gravidanza che hanno utilizzato azatioprina a dosaggi da 5 a 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 FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: lattosio monoidrato, amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, acido stearico. *Rivestimento*: ipromellosa, macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco PVC/Al da 50 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione sicura

Gli operatori sanitari che maneggiano le compresse non ricoperte di azatioprina devono seguire le raccomandazioni che si riferiscono ai medicinali citotossici in accordo con le normative e/o raccomandazioni locali.

Accertato che il rivestimento esterno della compressa sia intatto, non ci sono rischi nel maneggiare le compresse rivestite di azatioprina. Le compresse rivestite di azatioprina non devono essere divise e, a condizione che il rivestimento sia intatto, nessuna precauzione addizionale è richiesta per la loromanipolazione.

Eliminazione

Le compresse di azatioprina non utilizzate e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZATIOPRINA ASPEN 50 mg compresse rivestite con film: 50 compresse A.I.C. 020957039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 ottobre 1972/Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO