



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZATIOPRINA DOC 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AZATIOPRINA DOC compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di azatioprina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 68,72 – 70,50 mg lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

AZATIOPRINA DOC compresse rivestite con film
Compresse di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, con impresso "AZ50" su un lato e una linea di divisione sull'altro lato.
La compressa rivestita con film da 50 mg può essere divisa in dosi uguali (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 6.6).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Azatioprina è indicata in associazione con altri farmaci immunosoppressori per la prevenzione delle reazioni di rigetto dopo trapianto allogenico di rene, fegato, cuore, polmone o pancreas. Azatioprina è normalmente indicata nell'ambito di un regime immunosoppressivo in aggiunta a sostanze immunosoppressive che rappresentano la componente essenziale del trattamento (immunosoppressione di base).

Azatioprina è indicata nei decorsi clinici da moderatamente gravi a gravi delle malattie elencate di seguito, solitamente in combinazione con glucocorticoidi. In combinazione con glucocorticoidi, l'uso di azatioprina generalmente ha un effetto di risparmio dei glucocorticoidi. Inoltre, azatioprina è indicata nei pazienti affetti dalle malattie elencate di seguito se i glucocorticoidi non sono tollerati o se non è possibile ottenere un effetto terapeutico sufficiente con dosi elevate di glucocorticoidi:

- Forme severe di artrite reumatoide attiva (poliartrite cronica) che non possono essere controllate con agenti terapeutici di base antireumatici meno tossici (medicinali antireumatici modificanti la malattia - disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs)
- Epatite autoimmune
- Lupus eritematoso sistemico
- Dermatomiosite
- Poliarterite nodosa
- Pemfigo volgare e pemfigoide bolloso
- La malattia di Behçet
- Anemia emolitica autoimmune refrattaria causata da anticorpi IgG caldi
- Porpora trombocitopenica idiopatica cronica refrattaria

Azatioprina è indicata per il trattamento della malattia infiammatoria cronica intestinale (chronic inflammatory bowel disease CIBD) da moderata a severa (morbo di Crohn o colite ulcerosa) in pazienti nei quali è necessaria la terapia con glucocorticoidi, che non tollerano la terapia con glucocorticoidi o nei quali la malattia non può essere trattata con altri medicinali abituali di prima scelta.

Azatioprina è indicata nella sclerosi multipla recidivante se è indicata la terapia immunomodulante e se la terapia con interferoni beta non è possibile, o se è stato raggiunto un decorso stabile durante la precedente terapia con azatioprina.

Azatioprina è indicata per il trattamento della miastenia grave generalizzata. A seconda del grado di gravità della malattia, azatioprina deve essere somministrata all'inizio del trattamento in associazione con glucocorticoidi a causa della lunga insorgenza dell'effetto, e la dose di glucocorticoidi deve essere gradualmente ridotta dopo mesi di trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dopo trapianto d'organo – Adulti

A seconda del regime immunosoppressivo, il dosaggio iniziale è generalmente fino a 5 mg/kg di peso corporeo/die.

La dose di mantenimento è compresa tra 1 mg/kg e 4 mg/kg di peso corporeo/die e deve essere adattata alle esigenze cliniche e alla tolleranza ematologica.

Il trattamento con azatioprina, anche a basse dosi, deve essere somministrato a tempo indeterminato poiché altrimenti si può verificare il rigetto del trapianto.

Sclerosi multipla

Il dosaggio abituale per il trattamento della sclerosi multipla recidivante è compreso tra 2 mg/kg e 3 mg/kg di peso corporeo/die.

Potrebbe essere necessario un periodo di trattamento superiore a 1 anno fino alla manifestazione dell'effetto e potrebbero essere necessari almeno 2 anni affinché la malattia sia effettivamente sotto controllo.

Miastenia grave

Il dosaggio raccomandato per il trattamento della miastenia grave è compreso tra 2 mg/kg e 3 mg/kg di peso corporeo/die.

Normalmente, la risposta terapeutica si verifica non prima di 2-6 mesi dall'inizio del trattamento.

A seconda del grado di gravità della malattia, azatioprina deve essere somministrata in combinazione con glucocorticoidi a causa della lenta insorgenza dell'effetto all'inizio del trattamento. La dose di glucocorticoidi può essere ridotta gradualmente nel corso dei mesi.

Il trattamento con azatioprina deve essere continuato per almeno 2-3 anni.

Altre indicazioni terapeutiche – Adulti

Per il trattamento dell'epatite autoimmune cronica attiva, il dosaggio iniziale è solitamente compreso tra 1 mg/kg e 1,5 mg/kg di peso corporeo/die e il dosaggio di mantenimento è fino a 2 mg/kg di peso corporeo/die.

Nelle altre indicazioni terapeutiche, il dosaggio iniziale è generalmente compreso tra 1 mg/kg e 3 mg/kg di peso corporeo/die e il dosaggio di mantenimento è compreso tra meno di 1 mg/kg e 3 mg/kg di peso corporeo/die.

Il dosaggio deve essere adattato all'effetto terapeutico - che può non manifestarsi per settimane o mesi - e alla tolleranza ematologica. Se si nota una risposta alla terapia, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa necessaria per mantenere l'effetto terapeutico.

Se non si riscontra alcun miglioramento dopo 3-6 mesi di trattamento, si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia.

Tuttavia, nei pazienti affetti da CIBD, deve essere considerato un periodo di trattamento di almeno 12 mesi; una risposta al trattamento può essere riscontrata clinicamente solo dopo 3-4 mesi.

Pazienti trapiantati pediatrici e adolescenti

Vedere Posologia: Dopo trapianto d'organo – Adulti

Non ci sono dati sufficienti per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del trattamento dell'artrite idiopatica giovanile con azatioprina.

Sclerosi multipla

Non ci sono dati riguardanti l'uso di azatioprina nella sclerosi multipla nei bambini. Pertanto, l'uso di azatioprina nei bambini in questa indicazione non è raccomandato.

Altre indicazioni:

Bambini in sovrappeso

Ai bambini in sovrappeso devono essere prescritte dosi nell'intervallo superiore dello spettro di dosaggio, ove appropriato. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Per le altre indicazioni terapeutiche si applicano le stesse raccomandazioni posologiche previste per gli adulti.

Pazienti anziani

Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale ed epatica e di ridurre la dose in caso di funzionalità compromessa (vedere paragrafo 4.2). Per il monitoraggio dell'emocromo, vedere paragrafo 4.4.

Funzionalità renale e/o epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica compromessa, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacologiche

Se assunta contemporaneamente agli inibitori della xantina ossidasi come l'allopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta a un quarto della dose normale poiché l'allopurinolo riduce la metabolizzazione di azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con deficit di TPMT

Nei pazienti con bassa o assente attività ereditaria della tiopurina metiltransferasi, a dosi regolari di azatioprina vi è un aumento del rischio di grave tossicità da azatioprina che generalmente richiede una significativa riduzione del dosaggio. La dose iniziale ottimale nei pazienti omozigoti con deficit di TPMT non è nota (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Le dosi raccomandate di azatioprina sono tollerate dalla maggior parte dei pazienti eterozigoti con deficit di TPMT e in alcuni pazienti può essere necessaria una riduzione della dose. Sono disponibili test TPMT genotipici e fenotipici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con variante NUDT15

Nei pazienti con un gene NUDT15 congenito mutato, esiste un aumento del rischio di grave tossicità da azatioprina (vedere 4.4). In questi pazienti è generalmente necessaria una riduzione della dose, in particolare nei pazienti portatori di una variante omozigote NUDT15 (vedere 4.4). La genotipizzazione per determinare la variante NUDT15 può quindi essere presa in considerazione prima di iniziare il trattamento con azatioprina.

In ogni caso è necessario un attento monitoraggio dei valori ematici.

Metodo di somministrazione

AZATIOPRINA DOC compressa rivestita con film da 50 mg

AZATIOPRINA DOC compressa rivestita con film deve essere assunta almeno 1 ora prima o 3 ore dopo un pasto o dopo aver bevuto latte (vedere paragrafo 5.2). Le compresse rivestite con film devono essere assunte per via orale e devono essere degluite intere con abbondante acqua (almeno 200 ml).

Se è necessario dividere le compresse rivestite con film da 50 mg, si deve evitare la contaminazione della pelle e l'inalazione delle particelle della compressa (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Per l'uso a lungo termine, se necessario, devono essere somministrati altri farmaci con 25 mg di azatioprina.

Le compresse rivestite con film non devono essere frantumate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo azatioprina, alla mercaptopurina (un metabolita di azatioprina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Vaccinazione con vaccini vivi (in particolare BCG, vaiolo e febbre gialla) (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Una vaccinazione con vaccini vivi può portare a infezioni nei pazienti immunocompromessi. Si raccomanda pertanto che i pazienti non ricevano alcun vaccino vivo per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di ribavirina e azatioprina non è raccomandato. La ribavirina può ridurre l'efficacia di azatioprina e aumentarne la tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio

La terapia con azatioprina deve essere iniziata in caso di infezioni gravi preesistenti, disturbi severi della funzionalità epatica e del midollo osseo, nonché pancreatite solo dopo un'attenta considerazione dei benefici e dei rischi e delle misure precauzionali descritte di seguito.

Deve essere prestata particolare attenzione al monitoraggio dell'emocromo. La dose di mantenimento deve essere ridotta mentre si verifica una reazione clinica.

Azatioprina deve essere prescritta solo se il paziente può essere adeguatamente monitorato per gli effetti avversi durante l'intera terapia. Durante le prime 8 settimane di terapia, deve essere effettuato un esame emocromocitometrico comprendente la conta piastrinica almeno una volta alla settimana. Un monitoraggio più frequente è indicato in:

- Uso di dosi più elevate
- Pazienti anziani
- Funzionalità renale compromessa; se si verifica tossicità ematologica la dose deve essere ridotta (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).
- Funzionalità epatica compromessa; in questo caso devono essere eseguiti inoltre controlli periodici della funzionalità epatica e, in caso di tossicità epatica o ematologica, la dose deve essere ridotta (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).
Come principio di base, è richiesta particolare cautela quando azatioprina viene utilizzata in pazienti con funzionalità epatica compromessa poiché sono stati segnalati danni al fegato potenzialmente letali (vedere paragrafo 4.8). Ciò è particolarmente importante nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa e in questo caso azatioprina deve essere utilizzata solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

Azatioprina è epatotossica e per questo motivo è necessario eseguire regolarmente test di funzionalità epatica durante il corso del trattamento. Si raccomandano esami più frequenti nei pazienti con malattia epatica preesistente e in quelli sottoposti a trattamento con un effetto collaterale potenzialmente epatotossico. Il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente azatioprina in caso di comparsa di ittero.

Dopo 8 settimane, la frequenza del monitoraggio dell'emocromo può essere ridotta a intervalli mensili (al massimo ogni tre mesi).

Ai primi segni di alterazione anomala dell'emocromo, il trattamento deve essere interrotto immediatamente, poiché la conta dei globuli bianchi e delle piastrine può diminuire ulteriormente anche dopo la fine del trattamento.

I pazienti che ricevono azatioprina devono essere istruiti a informare immediatamente il proprio medico curante di qualsiasi segno di infezione, lividi o sanguinamento inspiegabili o altri segni di soppressione del midollo osseo. La soppressione del midollo osseo è reversibile se azatioprina viene interrotta tempestivamente.

Tiopurina metiltransferasi (TPMT)

Circa il 10% dei pazienti presenta una ridotta attività dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT) a causa del polimorfismo genetico. La degradazione di azatioprina è compromessa soprattutto nei pazienti portatori omozigoti e sussiste quindi un rischio maggiore di effetti mielotossici. I farmaci somministrati contemporaneamente che inibiscono l'enzima TPMT (come olsalazina, mesalazina e sulfasalazina) possono aumentare questo effetto. Inoltre, è stata segnalata una possibile connessione tra ridotta attività di TPMT e leucemia secondaria e mielodisplasia in singoli pazienti che hanno ricevuto 6-mercaptopurina (metabolita attivo di azatioprina) in combinazione con altre sostanze citotossiche (vedere paragrafo 4.8). Alcuni laboratori offrono test per rilevare un deficit di TPMT e sebbene questi test non possano identificare tutti i pazienti a rischio di tossicità grave, si raccomanda di eseguire test per il deficit di TPMT, in particolare a livello preterapeutico nel caso della terapia con azatioprina ad alte dosi così come nel caso di un rapido peggioramento della conta ematica.

Pazienti con la variante NUDT15

Nei pazienti con un gene NUDT15 congenito mutato, alle dosi abituali di terapia con tiopurina vi è un aumento del rischio di grave tossicità da azatioprina, come leucopenia precoce e alopecia. In questi pazienti è generalmente necessaria una riduzione della dose, in particolare nei pazienti che sono portatori omozigoti per la variante NUDT15 (vedere 4.2). L'incidenza di NUDT15 c.415C>T è soggetta a variabilità etnica di circa il 10% negli asiatici orientali, 4% nella popolazione ispanica, 0,2% negli europei e 0% negli africani. In ogni caso è necessario un attento monitoraggio dei valori ematici.

Se azatioprina viene utilizzata in concomitanza con farmaci che hanno proprietà mielosoppressive, la dose deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.5).

Se assunta contemporaneamente ad allopurinolo, ossipurinolo o tiopurinolo, la dose di azatioprina deve essere ridotta ad un quarto della dose normale (vedere paragrafo 4.5).

Deve prestare particolare cautela se azatioprina viene utilizzata insieme a tubocurarina e succinilcolina (vedere paragrafo 4.5).

Sindrome di Lesch-Nyhan

Dati limitati indicano che azatioprina non è efficace nei pazienti con un deficit significativo dell'enzima ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi (sindrome di Lesch-Nyhan). Azatioprina non deve pertanto essere somministrata a pazienti affetti da questa malattia metabolica.

Infezioni da virus della varicella zoster (vedere paragrafo 4.8)

Un'infezione da virus varicella zoster (VZV; varicella e herpes zoster) può essere grave durante il trattamento con agenti immunosoppressori. Pertanto, prima di iniziare il trattamento con agenti immunosoppressori, il medico prescrittore deve pertanto verificare se il paziente ha una storia di infezione da VZV. I test sierologici possono essere utili per determinare un'esposizione recente.

I pazienti senza una storia di esposizione al VZV devono evitare qualsiasi contatto con persone affette da varicella o herpes zoster. Se tali pazienti sono comunque esposti a un'infezione da VZV, è necessaria particolare cautela per evitare l'insorgenza di varicella o herpes zoster in questi pazienti. Inoltre, deve essere presa in considerazione l'immunizzazione passiva con immunoglobuline varicella zoster (VZIG).

Se il paziente è già infetto, devono essere adottate misure appropriate che possono includere la terapia antivirale, l'interruzione della terapia con azatioprina e un trattamento di supporto.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

La PML, un'infezione opportunistica causata dal virus JC, è stata segnalata in pazienti trattati contemporaneamente con azatioprina e altri agenti immunosoppressori. La terapia immunosoppressiva deve essere interrotta ai primi segni o sintomi che indicano la leucemia promielocitica e deve essere effettuata una valutazione appropriata per formulare una diagnosi (vedere paragrafo 4.8).

Mutagenicità

Sono state dimostrate alterazioni cromosomiche sia nei pazienti di sesso femminile che in quelli di sesso maschile trattati con azatioprina. Il ruolo svolto di azatioprina nello sviluppo di questi cambiamenti è difficile da valutare.

Cambiamenti cromosomici transitori dei linfociti sono stati dimostrati nella prole di pazienti trattati con azatioprina. Ad eccezione di alcuni casi molto rari, non sono stati osservati segni evidenti di anomalie fisiche nella prole dei pazienti trattati con azatioprina.

Azatioprina e la luce UV a onde lunghe dimostrano effetti sinergici clastogenici in pazienti trattati con azatioprina per una serie di malattie.

Cancerogenicità (vedere anche paragrafo 4.8)

Nei pazienti in terapia con agenti immunosoppressori, inclusa azatioprina, esiste un aumento del rischio di insorgenza di malattie linfoproliferative e altre malattie maligne, in particolare tumori della pelle (melanomi e altri), sarcomi (sarcoma di Kaposi e altri) così come carcinomi *in situ* della cervice uterina. L'aumento del rischio sembra essere legato al grado e alla durata dell'immunosoppressione. È stato riportato che la sospensione dell'immunosoppressione porta, in determinate circostanze, ad una parziale regressione della malattia linfoproliferativa.

Un regime terapeutico con diversi agenti immunosoppressori (comprese le tiopurine) deve pertanto essere utilizzato con cautela poiché potrebbe portare a malattie linfoproliferative, comprese quelle con decessi segnalati. Una combinazione di diversi agenti immunosoppressori usati contemporaneamente aumenta il rischio di malattie linfoproliferative causate dal virus Epstein-Barr (EBV).

Sono stati segnalati casi di linfomi epatosplenici a cellule T in pazienti con CIBD che assumevano azatioprina insieme a farmaci anti-TNF.

Nei pazienti trattati con più agenti immunosoppressori esiste il rischio di "immunosoppressione eccessiva" e pertanto tale terapia deve essere continuata alla dose più bassa ancora efficace.

Come di consueto nel caso di pazienti con un aumentato rischio di carcinomi della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata. I pazienti devono inoltre indossare indumenti protettivi e utilizzare creme solari con un elevato fattore di protezione solare.

Sindrome da attivazione dei macrofagi

La sindrome da attivazione dei macrofagi (MAS) è una malattia nota e pericolosa per la vita che può verificarsi in pazienti con malattie autoimmuni, in particolare in quelli con malattia infiammatoria intestinale. Potrebbe esserci una maggiore tendenza a sviluppare questa malattia durante l'uso di azatioprina. Se si verifica o si sospetta la MAS, è necessario effettuare un esame e un trattamento il prima possibile e il trattamento con azatioprina deve essere interrotto. I medici devono prestare attenzione ai sintomi delle infezioni da agenti patogeni come EBV e citomegalovirus (CMV) poiché questi sono noti fattori scatenanti della MAS.

Teratogenicità/misure contraccettive

Poiché nell'uomo vi sono risultati contraddittori riguardo al potenziale teratogeno di azatioprina, i pazienti di sesso maschile e femminile in età riproduttiva devono usare un metodo contraccettivo durante l'uso di azatioprina. Gli uomini non devono avere figli durante e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Ciò vale anche per i pazienti di sesso maschile e femminile con fertilità limitata a causa dell'uremia cronica, poiché la fertilità generalmente ritorna normale dopo il trapianto.

Fertilità

Contracezione

Negli studi preclinici azatioprina si è rivelato mutageno e teratogeno (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, sia i pazienti di sesso maschile che quelli di sesso femminile in età riproduttiva devono usare un metodo contraccettivo durante l'uso di azatioprina e fino ad almeno 6 mesi dopo la fine della terapia. Ciò vale anche per i pazienti di sesso maschile e femminile con fertilità limitata a causa dell'uremia cronica, poiché la fertilità generalmente ritorna normale dopo un trapianto. I casi clinici indicano che i dispositivi intrauterini (spirale, spirale di rame a forma di T) potrebbero non funzionare durante la terapia con azatioprina. Per questo motivo si consigliano altre o ulteriori misure contraccettive (vedere anche paragrafo 4.6).

Inibitori della xantina ossidasi

Se allopurinolo, ossipurinolo e/o tiopurinolo vengono somministrati insieme ad azatioprina, la dose di azatioprina deve essere ridotta ad un quarto della dose originale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Bloccanti neuromuscolari

È richiesta particolare cautela se azatioprina viene somministrata insieme a bloccanti neuromuscolari come atracurio, rocuronio, cisatracurio o suxametonio (noto anche come succinilcolina) (vedere paragrafo 4.5). Gli anestesisti devono informarsi se i loro pazienti stanno assumendo azatioprina prima dell'intervento.

Nota relativa alla manipolazione del medicinale:

Azatioprina è mutagena e potenzialmente cancerogena. Quando si maneggia questa sostanza, dovrebbero essere prese le misure precauzionali corrispondenti. Ciò vale in particolare per il personale medico in stato di gravidanza (vedi paragrafo 6.6). Se la compressa rivestita con film deve essere divisa a metà, deve essere evitato il contatto tra la pelle e la polvere della compressa o la linea di divisione (paragrafi 4.2 e 6.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rara intolleranza ereditaria al galattosio, deficit completo di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere AZATIOPRINA DOC compresse rivestite con film da 50 mg.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè, è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vaccini

L'effetto immunosoppressivo di azatioprina può portare ad una reazione atipica e potenzialmente dannosa con i vaccini vivi. Si raccomanda pertanto che i pazienti non ricevano alcun vaccino vivo per almeno 3 mesi dopo la fine del trattamento con azatioprina (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti immunodepressi non possono essere vaccinati con vaccini vivi poiché questi pazienti corrono il rischio di sviluppare un'infezione dovuta al vaccino vivo (vedere anche paragrafo 4.4).

Una risposta immunitaria ridotta è probabile nel caso di vaccini con agenti patogeni inattivati o tossoidi. Ciò è stato osservato durante una vaccinazione contro l'epatite B in pazienti trattati con una combinazione di azatioprina e

glucocorticoidi. La risposta immunitaria alla vaccinazione dovrebbe pertanto essere sempre controllata con la determinazione del titolo.

In uno studio clinico limitato, è stato dimostrato che dosi terapeutiche standard di azatioprina non compromettono la risposta immunitaria a un vaccino pneumococcico polivalente (sulla base della concentrazione media di anticorpi anticapsulari specifici).

Effetti di farmaci somministrati contemporaneamente su azatioprina

Ribavirina

La ribavirina inibisce l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) e porta ad una minore produzione del nucleotide attivo 6-tioguanina. È stata segnalata grave mielosoppressione durante l'uso concomitante di azatioprina e ribavirina. Pertanto, l'uso concomitante non è raccomandato (paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2).

Farmaci citostatici/mielosoppressori (vedere paragrafo 4.4)

Se possibile, deve essere evitato l'uso concomitante di citostatici o farmaci con proprietà mielosoppressive come la penicillamina. Esistono rapporti clinici contraddittori sulle interazioni nel caso di azatioprina e trimetoprim/sulfametossazolo in cui vengono segnalati gravi disturbi ematologici.

In alcuni casi segnalati si possono verificare disturbi ematologici durante l'uso concomitante di azatioprina e ACE inibitori.

Vi sono evidenze che la cimetidina e l'indometacina hanno un effetto mielosoppressivo che può essere aumentato durante la somministrazione concomitante di azatioprina.

Allopurinolo/ossipurinolo/tiopurinolo e altri inibitori della xantina ossidasi

L'attività della xantina ossidasi è inibita da allopurinolo, ossipurinolo e tiopurinolo, il che porta a un ridotto metabolismo dell'acido 6-tiourico biologicamente attivo all'acido 6-tiourico biologicamente inattivo. Quando allopurinolo, ossipurinolo e/o tiopurinolo vengono assunti in concomitanza con 6-mercaptopurina o azatioprina, la dose di 6-mercaptopurina e azatioprina deve essere ridotta ad un quarto della dose normale (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base di dati non clinici, altri inibitori della xantina ossidasi come febuxostat possono prolungare l'effetto di azatioprina, che può portare ad un aumento della soppressione del midollo osseo. La somministrazione concomitante non è raccomandata poiché i dati non sono sufficienti per determinare un'appropriata riduzione della dose di azatioprina.

Acido aminosalicilico

Esistono indicazioni in vitro e in vivo che i derivati dell'acido aminosalicilico come olsalazina, mesalazina o sulfasalazina inibiscono l'enzima TPMT. Pertanto, durante l'uso concomitante di derivati dell'acido aminosalicilico, si devono prendere in considerazione dosi più basse di azatioprina (vedere anche paragrafo 4.4).

Metotrexato

20 mg/m² di metotrexato orale hanno aumentato l'AUC della 6-mercaptopurina di circa il 31%, mentre 2 e 5 g/m² di metotrexato e.v. hanno aumentato l'AUC della 6-mercaptopurina rispettivamente del 69 e del 93%. Pertanto, se si utilizzano contemporaneamente dosi elevate di metotrexato, la dose di azatioprina deve essere aggiustata per mantenere la conta di globuli bianchi a un valore appropriato.

Bloccanti neuromuscolari

Vi sono evidenze cliniche che azatioprina antagonizza l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti. Dati sperimentali confermano che azatioprina compensa il blocco neuromuscolare attraverso miorilassanti non depolarizzanti e mostrano che azatioprina aumenta il blocco neuromuscolare attraverso miorilassanti depolarizzanti (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di azatioprina su farmaci somministrati contemporaneamente

Anticoagulanti

Durante l'uso concomitante di azatioprina è stata descritta una diminuzione dell'effetto anticoagulante del warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non vi sono dati preclinici o clinici su una possibile influenza di azatioprina sulla fertilità maschile e femminile (paragrafo 4.4.).

Gravidanza

Negli studi sugli animali si sono verificate malformazioni dovute ad azatioprina. Negli studi di tossicità embrionale, azatioprina ha dimostrato effetti teratogeni o embriofetali in varie specie animali (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, nell'uomo ci sono risultati contraddittori riguardo al potenziale teratogeno di azatioprina. Azatioprina può essere utilizzata durante la gravidanza solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

I pazienti di sesso maschile e femminile in età riproduttiva devono usare metodi contraccettivi durante l'uso di azatioprina. Gli uomini non devono avere figli durante e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento. Ciò vale anche per i pazienti con fertilità limitata a causa di uremia cronica, poiché la fertilità generalmente ritorna normale dopo il trapianto.

I casi clinici indicano che i dispositivi intrauterini (spirale, spirale di rame a forma di T) potrebbero non funzionare durante la terapia con azatioprina. Per questo motivo si consigliano altre o ulteriori misure contraccettive.

È noto che azatioprina ed i suoi metaboliti attraversano in misura significativa la placenta e il sacco amniotico e possono così raggiungere il feto dalla madre.

In un certo numero di neonati le cui madri avevano assunto azatioprina durante la gravidanza, è stata osservata una variazione nell'emocromo (leucocitopenia e/o trombocitopenia). Si consiglia un monitoraggio ematologico particolarmente attento durante la gravidanza.

Se azatioprina è combinata con il prednisone, è stata osservata una transitoria compromissione della reazione immunitaria nei neonati con esposizione intrauterina. Sono stati segnalati ritardo della crescita intrauterina, parti prematuri e basso peso alla nascita con riferimento ad azatioprina, in particolare in associazione con corticosteroidi. Inoltre, sono stati segnalati aborti spontanei sia dopo esposizione materna che paterna.

Cambiamenti cromosomici scomparsi nel tempo sono stati riscontrati nei linfociti di bambini i cui genitori erano stati trattati con azatioprina. Ad eccezione di casi estremamente rari, non sono stati osservati segni fisici visibili di anomalie nella prole dei pazienti trattati con azatioprina.

Allattamento

Il metabolita attivo di azatioprina, la mercaptopurina, è stato rilevato nel colostro e nel latte materno delle donne trattate con azatioprina. Per questo motivo la terapia con azatioprina durante l'allattamento con latte materno è controindicata (paragrafo 4.3). Se il trattamento con azatioprina è inevitabile, deve avvenire lo svezzamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Le condizioni cliniche del paziente e il profilo degli effetti indesiderati di azatioprina devono essere presi in considerazione quando si valuta la capacità del paziente di guidare un veicolo o di usare macchinari.

Non sono stati condotti studi sugli effetti di azatioprina sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Un effetto dannoso su queste attività non può essere derivato dalla farmacologia del principio attivo azatioprina.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Non esiste documentazione clinica secondo gli standard attuali per questo medicinale che possa giustificare una descrizione esatta della frequenza degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati possono verificarsi con frequenza variabile a seconda dell'indicazione, del dosaggio e della natura della combinazione con altri agenti terapeutici.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) inclusi casi isolati, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella degli effetti indesiderati

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 (inclusi cisti e polipi)	Rara	Neoplasie, fra cui disordini linfoproliferativi, tumori della pelle (melanoma e non melanoma), sarcomi (di Kaposi e non di Kaposi) e carcinomi <i>in situ</i> della cervice uterina, leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (vedere paragrafo 4.4)
	Molto rara	Linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti con CIBD che usano contemporaneamente altri farmaci anti-TNF
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Depressione del midollo osseo; leucopenia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Anemia
	Rara	Agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica e insufficienza della funzione del midollo osseo Ipoplasi eritrocitaria
	Molto rara	Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità
	Molto rara	Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

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)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto rara	Polmonite reversibile
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea con vomito occasionale
	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 e peggioramento dei valori di funzionalità epatica
	Rara	Danni al fegato potenzialmente letali
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rara	Alopecia
	Non nota	Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet), reazione di fotosensibilità
Esami diagnostici	Non comune	Anomalie dei test di funzionalità epatica

Descrizioni degli effetti indesiderati selezionati

Infezioni ed infestazioni

I pazienti che ricevono azatioprina da sola o in associazione con altri agenti immunosoppressori, in particolare con glucocorticoidi, presentano un'aumentata suscettibilità alle infezioni virali, fungine e batteriche, comprese le infezioni gravi o atipiche causate dal virus varicella zoster e da altri agenti patogeni infettivi (vedere anche paragrafo 4.4).

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

Il rischio di sviluppare linfoma non Hodgkin e altri tumori maligni, in particolare carcinomi della pelle (melanoma e altri carcinomi), sarcoma (sarcoma di Kaposi e altri sarcomi) e carcinomi *in situ* della cervice è aumentato nei pazienti che ricevono agenti immunosoppressori e in particolare nei pazienti trapiantati sottoposti a trattamento aggressivo. Una terapia di questo tipo va pertanto proseguita con la dose più bassa ancora efficace. L'aumento del rischio di sviluppo del linfoma non Hodgkin nei pazienti immunodepressi con artrite reumatoide rispetto alla popolazione normale sembra essere attribuito almeno in parte alla malattia stessa.

Le segnalazioni di leucemia mieloide acuta e mielodisplasia (alcune delle quali sono associate ad alterazioni cromosomiche) erano rare.

Patologie del sistema emolinfopoietico

L'effetto indesiderato più comune di azatioprina è una depressione del midollo osseo dose-dipendente, generalmente reversibile, che di solito si manifesta come leucocitopenia, talvolta anche come trombocitopenia e anemia e raramente come agranulocitosi, pancitopenia e anemia aplastica. Esso si verifica in particolare nei pazienti predisposti alla mielosoppressione a causa di un deficit di TPMT o di una compromissione della funzionalità epatica o renale o nei pazienti nei quali la dose di azatioprina non è stata ridotta durante la terapia concomitante con allopurinolo.

Durante la terapia con azatioprina si sono verificati macrocitosi reversibili, dose-dipendenti e aumenti del livello di emoglobina dei globuli rossi. Inoltre, sono stati osservati cambiamenti megaloblastici del midollo osseo. Tuttavia, l'anemia megaloblastica grave e l'ipoplasia eritrocitaria sono rare.

Disturbi del sistema immunitario

Occasionalmente sono state descritte diverse sindromi cliniche che possono essere valutate come manifestazioni idiosincratice di una reazione di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di azatioprina. I sintomi clinici comprendono malessere generalizzato, capogiro, nausea, vomito, diarrea, febbre, brividi, eruzione cutanea, eritema nodoso, vasculite, mialgia, artralgia, ipotensione, disfunzione renale, disfunzione epatica e colestasi (vedere anche paragrafo 4.8). In molti casi, la connessione con azatioprina è stata confermata a seguito di esposizione ripetuta.

In casi molto rari sono state segnalate reazioni di ipersensibilità con esito fatale. A ciò potrebbero aver contribuito altre comorbidità marcate.

Come terapia sono generalmente sufficienti l'immediata interruzione di azatioprina e, se necessario, le misure di supporto circolatorio. Dopo che si è verificata una reazione di ipersensibilità ad azatioprina, la necessità di un'ulteriore terapia con azatioprina deve essere attentamente valutata in ogni singolo caso.

Disturbi gastrointestinali

I disturbi gastrointestinali dopo l'assunzione di compresse contenenti azatioprina si manifestano principalmente sotto forma di nausea.

In un piccolo numero di pazienti la nausea si manifesta dopo la prima somministrazione di azatioprina. Per una migliore tollerabilità, le compresse devono essere assunte dopo un pasto.

In particolare, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene e nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale è stata segnalata la comparsa di pancreatite durante la terapia con azatioprina. È difficile collegare la pancreatite all'uso di un particolare medicinale, sebbene un collegamento con azatioprina sia stato occasionalmente confermato in seguito ad esposizioni ripetute.

Gravi complicazioni, tra cui colite, diverticolite e perforazione intestinale, sono state descritte in pazienti sottoposti a trapianto in trattamento immunosoppressivo. Tuttavia, l'eziologia non è stata chiaramente dimostrata e potrebbero essere coinvolti glucocorticoidi ad alte dosi.

Nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale è stata osservata diarrea severa durante la terapia con azatioprina, che si è ripresentata durante l'esposizione ripetuta. Se si verifica un'esacerbazione di questi sintomi, in questi pazienti si deve considerare la possibile connessione con il trattamento con azatioprina.

Patologie epatobiliari

Colestasi dose-dipendente e peggioramento della funzionalità epatica sono stati occasionalmente segnalati in associazione alla terapia con azatioprina e sono generalmente reversibili dopo la sospensione del trattamento con azatioprina. Questi possono essere associati a sintomi di una reazione di ipersensibilità (vedere anche paragrafo 4.8).

Danni al fegato rari ma potenzialmente letali legati alla somministrazione cronica di azatioprina sono stati descritti principalmente nei pazienti sottoposti a trapianto. I reperti istologici comprendono dilatazione sinusoidale, peliosi epatica, occlusione delle vene epatiche e iperplasia nodulare rigenerativa. In alcuni casi, è stato possibile ottenere un recupero transitorio o duraturo delle alterazioni istologiche del fegato e dei relativi sintomi interrompendo il trattamento con azatioprina.

Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo

È stata osservata alopecia durante la monoterapia così come durante la terapia di associazione con azatioprina. In molti casi si è verificato un miglioramento spontaneo nonostante la continuazione del trattamento. La connessione tra l'alopecia e il trattamento con azatioprina rimane poco chiara.

Non nota: dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet), reazione di fotosensibilità.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 caso sospetto di reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'effetto più frequente di un sovradosaggio con azatioprina è la mielosoppressione con una conta ematica anomala che raggiunge il suo massimo tra 9 e 14 giorni dopo il sovradosaggio. I principali sintomi della mielosoppressione sono ulcere alla bocca e alla gola, lividi, febbre di origine non chiara e infezioni inspiegabili. Possono verificarsi anche sanguinamento spontaneo e affaticamento significativo. Questi sintomi sono prevedibili più dopo un leggero sovradosaggio prolungato che dopo una singola dose elevata. È stato riportato un paziente che aveva assunto 7,5 g di azatioprina in una dose singola. Gli effetti tossici di questo sovradosaggio che si sono manifestati immediatamente sono stati nausea, vomito e diarrea, seguiti da leucocitopenia moderata e lieve disfunzione epatica. Il paziente ha avuto un recupero senza complicazioni.

Trattamento

Poiché non esiste un antidoto specifico, i valori ematici devono essere attentamente monitorati e, se necessario, devono essere istituite misure generali di supporto e devono essere somministrate trasfusioni di sangue adeguate. Le misure attive (come l'uso di carbone attivo) sono probabilmente efficaci in caso di sovradosaggio di azatioprina solo se vengono eseguite entro 60 minuti dall'ingestione.

Azatioprina è parzialmente dializzabile. Tuttavia, il beneficio della dialisi nei pazienti che hanno assunto una dose eccessiva non può essere valutato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Principi attivi antineoplastici ed immunomodulanti – Agenti immunosoppressori – Altri agenti immunosoppressori, codice ATC: L04AX01

Azatioprina è un profarmaco della 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP è inattiva, tuttavia agisce come un antagonista delle purine e ha un effetto immunosoppressivo solo dopo l'assorbimento cellulare e la conversione intracellulare in nucleotidi di tioguanina (TGN). TGN e altri metaboliti (ad esempio 6-metilmercaptopurina ribonucleotide) inibiscono la sintesi de novo delle purine e le conversioni dei nucleotidi purinici. TGN sono anche incorporati negli acidi nucleici che contribuiscono all'effetto immunosoppressore del medicinale. Altri potenziali meccanismi d'azione di azatioprina sono - inibizione di diverse fasi della sintesi dell'acido nucleico e quindi inibizione della proliferazione e dell'attività delle cellule immunocompetenti (linfociti B e T).

Come risultato di questi meccanismi, l'effetto terapeutico di azatioprina può essere notato solo dopo diverse settimane o mesi di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'attività del metabolita di azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo, a differenza di 6-MP, non è stata ancora completamente chiarita. A differenza di 6-MP, tuttavia, sembra modificare l'attività di azatioprina in vari sistemi. In uno studio controllato su pazienti affetti da miastenia grave, azatioprina (2,5 mg/kg di peso corporeo/die) in combinazione con prednisolone si è rivelata significativamente migliore per quanto riguarda i fallimenti terapeutici rispetto a prednisolone e placebo. Inoltre, dopo 15 mesi era evidente un effetto di risparmio dei glucocorticoidi. Dopo 36 mesi, il 63% nel gruppo azatioprina non aveva bisogno di altri glucocorticoidi, rispetto solo al 20% nel gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Riassorbimento

Azatioprina viene assorbito in modo incompleto e variabile. La biodisponibilità assoluta media (intervallo) di 6-MP dopo l'uso di 50 mg di azatioprina è del 47% (27-80%). Il grado di assorbimento di azatioprina è simile in tutto il tratto gastrointestinale, compresi stomaco, digiuno e cieco. Il grado di assorbimento del 6-MP dopo l'uso di azatioprina è diverso e varia a seconda del sito di assorbimento, per cui il grado maggiore di assorbimento avviene nel digiuno, seguito dallo stomaco e dal cieco.

Sono stati condotti studi di farmacocinetica correlati ad azatioprina con 6-MP, senza tuttavia indagare l'influenza del cibo. La biodisponibilità media relativa di 6-MP dopo un pasto e il consumo di latte al mattino era inferiore di circa il 26% rispetto allo stato di digiuno. La xantina ossidasi presente nel latte degrada la 6-MP (decomposizione del 30% entro 30 minuti) (vedere Proprietà farmacocinetiche: metabolizzazione). Azatioprina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 3 ore dopo un pasto o il consumo di latte (vedere paragrafo 4.2).

Non esiste alcuna correlazione tra i livelli plasmatici di azatioprina e 6-mercaptipurina e l'efficacia terapeutica o la tossicità di azatioprina.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario (SSVD) di azatioprina non è noto. La SSVD apparente media (\pm DS) di 6-MP è 0,9 (\pm 0,8) L/kg, anche se questo valore dovrebbe essere considerato troppo basso, poiché il 6-MP viene scomposto in tutto il corpo e non solo nel fegato.

Circa il 30% di azatioprina è legato alle proteine.

Le concentrazioni di 6-MP nel liquido cerebrospinale sono basse o trascurabili dopo somministrazione e.v. o uso orale.

Azatioprina si distribuisce rapidamente nell'organismo. L'emivita plasmatica è compresa tra 3 e 5 ore. Solo il 30% della sostanza è legata alle proteine plasmatiche. Azatioprina e i suoi metaboliti passano nel liquido cerebrospinale.

Biotrasformazione

Azatioprina viene rapidamente metabolizzata in vivo dal glutatione S-transferasi nei metaboliti 6-MP e 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolo. La 6-MP attraversa rapidamente le membrane cellulari e viene ampiamente metabolizzata in numerosi processi metabolici a più stadi in metaboliti attivi e inattivi senza che un enzima sia prevalentemente attivo. A causa del metabolismo complesso, tutti i casi di mancanza di efficacia e/o mielosoppressione non possono essere spiegati dall'inibizione di un singolo enzima. Gli enzimi principalmente responsabili della metabolizzazione di 6-MP e dei metaboliti basati su di esso sono l'enzima polimorfico tiopurina metiltransferasi (TPMT) (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego: Monitoraggio e interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione: acido aminosalicilico), xantina ossidasi (vedere Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione: allopurinolo/ossipurinolo/tiopurinolo e Proprietà farmacocinetiche: assorbimento), inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH) (vedere Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione: ribavirina) e ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). Altri enzimi coinvolti nella formazione di metaboliti attivi e inattivi sono la guanosina monofosfato sintetasi (GMPS, che forma TGN) e l'inosina trifosfato pirofosfatasi (ITPasi). Azatioprina stessa diventa anche la 8-idrossi-azatioprina presumibilmente attiva attraverso l'aldeide ossidasi. In altri processi metabolici si formano anche vari metaboliti inattivi.

Esistono indicazioni che i polimorfismi nei geni che codificano i vari sistemi enzimatici coinvolti nella metabolizzazione di azatioprina possano predire gli effetti indesiderati del farmaco durante la terapia con azatioprina.

Tiopurina metiltransferasi (TPMT)

L'attività di TPMT è inversamente proporzionale alla concentrazione di nucleotidi di tioguanina derivati da 6-MP dei globuli rossi. Concentrazioni più elevate di nucleotidi di tioguanina portano a maggiori riduzioni del numero di globuli bianchi e di granulociti neutrofilii. Nelle persone con deficit di TPMT, ci sono concentrazioni di nucleotidi di tioguanina citotossica molto elevate.

Il test genotipico può determinare il modello allelico di un paziente. Attualmente, nel 95% delle persone con ridotta attività TPMT, 3 alleli – TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C – sono considerati responsabili di ciò. Circa lo 0,3% (1:300) di tutti i pazienti ha due alleli non funzionali (omozigoticamente carente) del gene TPMT e non ha attività enzimatica rilevabile o ne ha solo una piccola quantità. Circa il 10% di tutti i pazienti ha un allele TPMT non funzionale (eterozigote) e ha un'attività TPMT lieve o intermedia, mentre il 90% di tutte le persone ha un'attività TPMT normale con due alleli funzionanti. In un gruppo di circa il 2%, potrebbe esserci anche un'attività TPMT molto elevata. Il test fenotipico determina i valori dei nucleotidi della tiopurina o dell'attività TPMT dei globuli rossi e può anche fornire informazioni aggiuntive (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Funzionalità epatica compromessa

In caso di funzionalità epatica compromessa, il metabolismo di azatioprina viene modificato. La conversione nei metaboliti attivi è limitata. Ma soprattutto viene ridotta la scomposizione in prodotti metabolici che possono essere eliminati (vedi paragrafi 4.2 e 4.4).

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di 100 mg di ³⁵S-azatioprina, il 50% della radioattività è stata escreta con le urine entro 24 ore e il 12% con le feci entro 48 ore. Il componente principale nelle urine era il metabolita ossidato inattivo acido tiourico. Nelle urine, meno del 2% è stato escreto sotto forma di azatioprina o 6-MP. Nei soggetti sani, azatioprina subisce un tasso di eliminazione più elevato con una clearance complessiva maggiore di 3 L/min. Non sono disponibili dati sull'eliminazione renale o sull'emivita di azatioprina. L'eliminazione renale di 6-MP e l'emivita di 6-MP sono rispettivamente di 191 mL/min/m² e 0,9 ore.

La 6-mercaptopurina (metabolita di azatioprina) è stata rilevata nel colostro e nel latte materno delle donne trattate con azatioprina (la 6-mercaptopurina viene escreta nel latte materno in concentrazioni comprese tra 3,4 ng/mL e 18 ng/mL).

Gruppi particolari di pazienti:

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi particolari negli anziani (vedere Posologia e modo di somministrazione).

Bambini in sovrappeso

In uno studio clinico condotto negli Stati Uniti, 18 bambini di età compresa tra 3 e 14 anni sono stati divisi equamente in due gruppi; il fattore determinante era il rapporto peso/altezza superiore o inferiore al 75° percentile. Ogni bambino riceveva un trattamento di mantenimento con 6 MP, per cui la superficie corporea costituiva la base per il calcolo della dose. L'AUC media (0-∞) di 6-MP nel gruppo al di sopra del 75° percentile era 2,4 volte inferiore a quella del gruppo al di sotto del 75° percentile. Pertanto, i bambini in sovrappeso possono richiedere dosi di azatioprina nell'intervallo superiore dello spettro posologico e un attento monitoraggio della risposta al trattamento (vedere Posologia e modo di somministrazione).

Funzionalità renale compromessa

Gli studi con azatioprina in pazienti uremici non hanno dimostrato alcuna differenza nella farmacocinetica di 6-MP rispetto ai pazienti con rene trapiantato. Poiché si sa solo poco sui metaboliti attivi di azatioprina nei casi di funzionalità renale compromessa, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose nei pazienti con funzionalità renale limitata (vedere Posologia e modo di somministrazione).

Azatioprina e/o i suoi metaboliti vengono rimossi mediante emodialisi, durante la quale circa il 45% dei metaboliti radioattivi viene rimosso durante 8 ore di dialisi.

Funzionalità epatica compromessa

È stato condotto uno studio su azatioprina in pazienti che avevano tutti un rene trapiantato e che sono stati divisi in tre gruppi: pazienti senza malattia epatica, pazienti con funzionalità epatica compromessa (ma senza cirrosi) e pazienti con funzionalità epatica compromessa e cirrosi. Lo studio ha dimostrato che il livello di 6-mercaptopurina, rispetto ai pazienti senza malattia epatica, era 1,6 volte più alto nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (ma senza cirrosi) e 6 volte più alto nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e cirrosi. Pertanto, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Negli studi di tossicità embrionale, azatioprina ha dimostrato effetti teratogeni o embriofetali in varie specie animali. Nei conigli, dosaggi compresi tra 5 mg/kg e 15 mg/kg di peso corporeo/die hanno causato malformazioni scheletriche. Nei ratti e nei topi si è verificata mortalità embrionale in seguito alla somministrazione di dosi da 1 mg/kg a 2 mg/kg di peso corporeo/die.

Mutagenicità

In una serie di test in vitro e in vivo azatioprina si è rivelata mutagena.

Cancerogenicità

Negli studi a lungo termine sulla cancerogenicità di azatioprina condotti su topi e ratti ai quali è stata somministrata azatioprina fino a due volte il corrispondente dosaggio terapeutico umano e a dosaggi inferiori nei topi immunocompromessi, si è verificato un aumento dei linfosarcomi (topo) e dei tumori epiteliali squamosi (ratto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

AZATIOPRINA DOC compresse rivestite con film

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Amido pregelatinizzato (mais)

Polisorbato 80

Povidone K30

Magnesio stearato [a base vegetale]

Film di rivestimento:
Opadry YS-1R-7006 Clear

Contenente:
Ipromellosa
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il contenuto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister (pellicola in PVC-PVdC trasparente e incolore e foglio di alluminio con lacca VMCH termosaldata) in una scatola.

Confezioni: 50 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le compresse rivestite con film non devono essere frantumate. Se il rivestimento con film non è danneggiato, non vi è alcun rischio per quanto riguarda la manipolazione delle compresse rivestite con film, né sono necessarie ulteriori misure precauzionali (vedere paragrafo 4.4).

Tuttavia, se sono danneggiate, le compresse rivestite con film devono essere maneggiate rigorosamente in conformità con le norme sulla manipolazione delle sostanze citotossiche.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050866019 50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2023