

## CZĘŚĆ VI: PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DOTYCZĄCEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

### VI.1 Wybrane aspekty dla tabel zbiorczych w EPAR

#### VI.1.1 Tabela zbiorcza kwestii związanych z bezpieczeństwem

Podsumowanie kwestii związanych z bezpieczeństwem	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mielosupresja</li><li>• Nowotwory</li><li>• Interakcje z inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. Allopurinol, Febuxostat)</li></ul>
Istotne potencjalne ryzyko	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rabdomioliza</li><li>• Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. PML)</li><li>• Zastosowanie u kobiet w ciąży</li><li>• Niedobór pirofosfatazy trifosforanu inozyny (ang. ITPA)</li></ul>
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zastosowanie w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego, guzkowego zapalenia tętnic u dzieci i nastolatków &lt; 18 roku życia</li><li>• Zastosowanie u osób starszych</li><li>• Mutagenność</li></ul>

#### VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych badań w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu

Nie ma żadnych aktualnych i planowanych badań czy działań dotyczących bezpieczeństwa leku, dlatego też ten punkt nie ma zastosowania.

Rodzaj badania/działania, tytuł i kategoria (1–3)	Cele	Poruszane zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa	Status (planowane, rozpoczęte)	Data przedłożenia raportów okresowych i końcowych (planowana i faktyczna)
Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

#### VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu

Obecnie nie są planowane żadne badania dotyczące skuteczności leku po jego dopuszczeniu do obrotu, dlatego też ten punkt nie ma zastosowania.

Badanie (rodzaj i numer badania)	Cele	Poruszone wątpliwości dot. skuteczności	Status (planowane, rozpoczęte)	Data przedłożenia raportów okresowych i końcowych
Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

#### VI.1.4 Tabela z podsumowaniem środków minimalizacji ryzyka

Zagrożenie bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Mielosupresja	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</li><li>4.3 Przeciwwskazania</li><li>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</li><li>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</li><li>4.8 Działania niepożądane</li><li>4.9 Przedawkowanie</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak
Nowotwory	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</li><li>4.8 Działania niepożądane</li><li>5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak
Interakcje z inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. Allopurinol, Febuxostat)	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</li><li>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</li><li>4.8 Działania niepożądane</li><li>5.1 Właściwości farmakodynamiczne</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak
Rabdomioliza	Lek tylko na receptę Nie określono żadnych specyficznych środków minimalizacji ryzyka. Dane dotyczące bezpieczeństwa będą monitorowane i oceniane po wprowadzeniu produktu do obrotu.	Brak
Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. PML)	Lek tylko na receptę Nie określono żadnych specyficznych środków minimalizacji ryzyka. Dane dotyczące bezpieczeństwa będą monitorowane i oceniane po wprowadzeniu produktu do obrotu.	Brak
Zastosowanie u kobiet w ciąży	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.3 Przeciwwskazania</li><li>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację</li><li>5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak
Niedobór pirofosfatazy trifosforanu inozyny (ang. ITPA)	Lek tylko na receptę Nie określono żadnych specyficznych środków minimalizacji ryzyka. Dane dotyczące bezpieczeństwa będą monitorowane i oceniane po wprowadzeniu produktu do obrotu.	Brak
Zastosowanie w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układuowego,	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak

zapalenia skórno-mięśniowego, guzkowego zapalenia tętnic u dzieci i nastolatków < 18 roku życia		
Zastosowanie u osób starszych	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</li><li>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak
Mutagenność	Proponowany tekst znajduje się w ChPL <ul style="list-style-type: none"><li>4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</li><li>5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</li></ul> Proponowany tekst po PL Lek tylko na receptę	Brak

## **VI.2 Podsumowanie plany zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Atioprin, przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia chorób**

#### **Podstawowa immunosupresja**

Tabletki powlekane Azathioprine AqVida należą do grupy leków zwanych immunosupresantami. Immunosupresanty zmniejszają zdolność komórek układu immunologicznego do prawidłowego funkcjonowania. Immunosupresja ma zastosowanie w dwóch przypadkach terapeutycznych: profilaktyce odrzucenia przeszczepionego organu i leczenia chorób autoimmunologicznych.

#### **VI.2.1.1 Profilaktyka odrzucenia przeszczepionego organu**

W przypadku leczenia pacjentów po przeszczepie immunosupresja jest kluczowym elementem powstrzymującym ostre i przewlekłe odrzucenie przeszczepionego organu w ciągu całego okresu jego życia. Leczenie immunosupresyjne stosowane jest praktycznie w przypadku wszystkich pacjentów, którym przeszczepiono nerkę, wątrobę, serce, płuco lub trzustkę. Zazwyczaj leczenie opiera się na połączeniu czynników immunosupresyjnych, różniących się pod kątem mechanizmu działania.

Według *Fundacji Eurotransplant (ang. Eurotransplant International Foundation)*, odpowiedzialnej za rozprowadzanie organów dawców w Austrii, Belgii, Chorwacji, Holandii, Luksemburgu, Niemczech, Słowenii i na Węgrzech, w 2013 roku przeszczepiono w sumie 6896 narządów, takich jak nerki, wątroby, trzustki i serca<sup>8</sup>. W 2013 roku ośrodki transplantacji w Niemczech dokonały 4059 przeszczepów. Były to 2272 nerki, 970 wątrób, 371 płuc, 313 serc i 128 trzustek<sup>4</sup>. W 2012 roku w Niemczech 5-letni okres przeżywalności po przeszczepie nerki wyniósł 74,3%, po przeszczepie trzustki – 65,8%, serca – 64,7%, wątroby – 52,6% i płuca – 49,5%. Dla porównania, międzynarodowy współczynnik przeżywalności w okresie 5-letnim po przeszczepie nerki wynosi 79,9%, trzustki – 65,7%, serca – 72,6%, wątroby – 65,9% i płuca – 54,8%<sup>4</sup>.

#### **VI.2.1.2 Choroby autoimmunologiczne**

Układ immunologiczny odpowiedzialny jest za obronę organizmu przed chorobami i infekcjami. Choroby autoimmunologiczne są nieprawidłową reakcją układu odpornościowego

na substancje i tkanki zwykle występujące w organizmie. Zazwyczaj choroby autoimmunologiczne leczy się podając immunosupresanty, takie jak azatiopryna, w celu zmniejszenia nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego.

#### *VI.2.1.2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów*

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która prowadzi do przewlekłego zapalenia stawów. Może dotyczyć wszystkich stawów, ale najczęściej obejmuje nadgarstek i palce, objawiając się bólem, opuchlizną, sztywnieniem i utratą sprawności ruchowej. Jest to choroba układowa, która może wpływać na różne narządy i tkanki lub na cały organizm. Może również objąć inne tkanki w ciele. Objawy choroby postępują stopniowo i nie zawsze można określić, kiedy choroba wystąpiła po raz pierwszy. Wiele osób odczuwa symptomy przez cały czas, u niektórych objawy choroby ustępują, jeszcze u innych są dokuczliwe i mają charakter zmienny – pojawiają się i znikają. Początek choroby, stopień nasilenia i swoiste symptomy mają indywidualny przebieg u każdej osoby.

Na świecie zachorowalność na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 1 na 100 do 200 osób<sup>10</sup>. Leczenie odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu stanu zapalnego i minimalizowaniu uszkodzenia stawu. Zazwyczaj jest to połączenie farmakoterapii i leczenia nieopierającego się na lekach. W niektórych przypadkach leczenie może wiązać się z zabiegami chirurgicznym.

#### *VI.2.1.2.2 Nieswoiste zapalenie jelit*

Choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego są chorobami zapalnymi jelita grubego wywołanymi nieprawidłową reakcją układu immunologicznego na mikroflorę jelita. Najczęściej określane są terminem zbiorczym: „nieswoiste zapalenie jelit”. Choroba Leśniowskiego-Crohna zwykle obejmuje dolny odcinek jelita cienkiego – krętnicę, ale może również wystąpić w dowolnym miejscu układu pokarmowego, od jamy ustnej po odbyt. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego ogranicza się do odbytnicy i okrężnicy. Najczęstsze objawy nieswoistego zapalenia jelit to bóle brzucha i biegunka, która może być krwista. W efekcie biegunki pacjenci cierpiący na to zapalenie mogą tracić wagę i mieć niedobory żywieniowe. Ponadto mogą pojawić się u nich problemy ze stawami i skórą, a u dzieci także zaburzenia wzrostu. Choroba Leśniowskiego-Crohna może prowadzić do komplikacji, takich jak blokada przepustowości jelita oraz wrzody na jelicie.

Zaobserwowano pewne predyspozycje genetyczne związane z nieswoistym zapaleniem jelit świadczące o tym, że pacjenci dotknięci tą chorobą mają większą skłonność do zachorowania na chorobę nowotworową. W Europie około 505 na 100 000 osób zapada na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a 322 osoby na 100 000 na chorobę Leśniowskiego-Crohna<sup>16</sup>.

#### *VI.2.1.2.3 Toczeń rumieniowaty układowy*

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą zapalną o nieznanym podłożu, która może dotyczyć skóry, stawów, nerek, płuc, układu nerwowego, mózgu i innych narządów. Stan zapalny może objąć zasadniczo każdy narząd, zatem pacjenci z TRU mogą odczuwać wielorakie symptomy. Do typowych objawów należą gorączka, bóle stawów i wysypka u kobiet w wieku rozrodczym. Przebieg kliniczny choroby jest zróżnicowany i może charakteryzować się okresami remisji oraz przewlekłymi lub ostrymi nawrotami. Ponad 90% przypadków TRU występuje u kobiet, szczególnie między 20. a 40. rokiem życia, ale może pojawić się również na początku okresu rozrodczego. W ujęciu globalnym zachorowalność na TRU przedstawia się zmiennie w zależności od rasy. Ogólnie zachorowalność na TRU

jest najwyższa u kobiet rasy czarnej, następnie u kobiet rasy azjatyckiej i później białej<sup>2</sup>. W Europie Północnej na TRU zapada około 40 na 100 000 osób<sup>19</sup>.

#### *VI.2.1.2.4 Zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe*

Zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe to choroby mięśni określane jako idiopatyczne miopatie zapalne. Choroby te charakteryzuje przewlekły stan zapalny mięśni, którym towarzyszy ich osłabienie. Objawy narastają stopniowo w okresie od 3 do 6 miesięcy i charakteryzują się symetrycznym osłabieniem mięśni głowy, szyi, klatki piersiowej oraz kończyn górnych i nóg. Mięśnie mogą być wrażliwe, ale w większości przypadków nie są bolesne. Zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe to choroby układowe, które mogą również objąć stawy, przełyk, płuca i (rzadziej) serce. U pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym często jednym z pierwszych symptomów jest wysypka skórna, która może być jedynym objawem początkowym.

Idiopatyczne miopatie zapalne są stosunkowo rzadkimi chorobami. Każdego roku na 1 milion osób średnio pomiędzy 2,18 i 7,7 osób otrzymuje diagnozę zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego<sup>14</sup>. Zapalenie wielomięśniowe zazwyczaj dotyka osoby dorosłe po 20. roku życia, szczególnie w przedziale 45–60 lat, i rzadko diagnozowane jest u dzieci. Zapalenie skórno-mięśniowe może pojawić się u osób w każdym wieku. Wyróżnia się dwa szczytowe punkty zachorowalności: u dorosłych jest to około 50. roku życia, u dzieci pomiędzy 5. i 10. rokiem życia. Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe dwa razy częściej występują u kobiet niż u mężczyzn. Podatność na tę chorobę nie wiąże się z żadną rasą.

#### *VI.2.1.2.5 Autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby jest chorobą przewlekłą o nieznanym podłożu. Charakteryzuje się utrzymującym się stanem zapalnym komórek wątroby i może prowadzić do jej marskości, tj. bliznowacenia się, które skutkuje osłabieniem jej funkcji. Najczęstsze objawy ostrego zapalenia wątroby to zażółcenie skóry, gorączka i tkliwość tego narządu. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe przewlekłej choroby wątroby, natomiast u innych może szybko nastąpić ostra niewydolność wątroby, którą charakteryzuje nieprawidłowa krzepliwość krwi i żółtaczka. Jeśli pacjenci nie zareagują na leczenie farmakologiczne lub jeśli gwałtownie rozwinie się u nich niewydolność wątroby, wówczas może dojść do konieczności przeszczepu.

W Europie średnio 2,2–17 na 100 000 osób cierpi na autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Choroba ta najczęściej dotyczy kobiet (70–80%) w wieku od 15 do 40 lat.

#### *VI.2.1.2.6 Guzkowe zapalenie tętnic*

Guzkowe zapalenie tętnic (GZT) to zapalna choroba układowa, która dotyka tętnice, naczynia krwionośne transportujące natlenioną krew do narządów i tkanek. Zapalenie to dotyczy średnich i małych tętnic, które w efekcie ataku komórek odpornościowych puchną i dochodzi do ich uszkodzenia. Symptomy związane są z uszkodzeniem poszczególnych narządów, często skóry, serca, nerek i układu nerwowego. Najczęstsze objawy to gorączka, zmęczenie, osłabienie, utrata apetytu i wagi. Często odczuwalne są również bóle mięśni i stawów. Na skórze mogą pojawić się wysypka, obrzęk, owrzodzenia i grudki. W przypadku GZT niezwykle istotna jest wczesna diagnoza i leczenie.

Jeśli nie podejmie się leczenia pacjenci w większości przypadków umierają w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, często z powodu niewydolności nerek, zawału mięśnia sercowego lub udaru.

GZT jest rzadką chorobą. Szacunkowa liczba pacjentów corocznie zdiagnozowana z GZT wynosi od 1,6 przypadków na 1 milion osób w południowej Szwecji<sup>20</sup> do 30,7 przypadków na milion dorosłych w Paryżu<sup>15</sup>.

#### *VI.2.1.2.7 Autoimmunologiczna anemia hemolityczna*

Anemia jest chorobą, w której organizm nie produkuje dostatecznej liczby prawidłowych krwinek czerwonych. Krwinki czerwone dostarczają tlen do komórek organizmu. Najczęściej krwinki czerwone żyją od 100 do 120 dni. Jednak w przypadku anemii hemolitycznej krwinki czerwone ulegają wcześniejszemu zniszczeniu. Hemoliza jest pojęciem określającym zniszczenie krwinek czerwonych w czasie krótszym niż norma lub jest to przewidywane. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna jest chorobą, w której przeciwciała skierowane przeciwko własnym krwinkom czerwonym wywołują ich pęknięcie (rozpad), ponieważ układ odpornościowy błędnie rozpoznaje je jako obce. W takim przypadku okres życia krwinek skraca się z prawidłowych 100–120 dni do jedynie kilku dni w najpoważniejszych przypadkach. Pacjenci z ostrą anemią mogą odczuwać szybsze bicie serca i ogólne osłabienie, a także mieć trudności w oddychaniu i bóle w klatce piersiowej. Ponadto wewnątrzkomórkowe elementy krwinek czerwonych zostają uwolnione do obiegu krwi i tkanek, co prowadzi do charakterystycznych objawów, takich jak zażółcenie oczu, ciemny mocz, ciemny odcień skóry, kamienie żółciowe i cukrzyca. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna (autoimmune haemolytic anemia- AIAH) jest stosunkowo rzadką chorobą, na którą każdego roku zapada od 1 do 3 osób na 100 000<sup>9</sup>.

#### *VI.2.1.2.8 Małopłytkowość samoistna*

Małopłytkowość samoistna (ang. Idiopathic thrombocytopenic purpura-ITP) jest chorobą autoimmunologiczną, w której przeciwciała skierowane są przeciwko płytkom krwi. Przeciwciała przywierają do płytek, a śledziona niszczy płytki, które je przenoszą. Prowadzi to do obniżenia liczby płytek krwi (trombocytopenia). Ponieważ płytki odpowiedzialne są za krzepnięcie krwi, do głównych objawów tej choroby należą skłonność do siniaczenia oraz krwawienia z nosa lub w jamie ustnej. Krwawienie śródskórne powoduje charakterystyczną wysypkę, która wygląda jak drobne punktowe czerwone plamy.

U dzieci występuje również ostra postać ITP, a u dorosłych forma przewlekła. Ostra postać u dzieci najczęściej pojawia się w następstwie infekcji, a samoistna remisja występuje w ponad 80% przypadków w ciągu około 2 miesięcy. Przewlekła postać ITP utrzymuje się ponad 6 miesięcy bez wyraźnej przyczyny.

Szacowana liczba osób dorosłych po raz pierwszy zdiagnozowanych z ITP wynosi 3,3 na 100 000 rocznie, a w przypadku dzieci liczba ta wynosi od 1,9 do 6,4 na 100 000 osób rocznie<sup>26</sup>.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

#### **VI.2.2.1 Profilaktyka odrzucenia przeszczepionego organu**

Immunosupresja po przeszczepie narządów litych jest procesem złożonym. Pośród leków immunosupresyjnych można wyróżnić produkty biorące udział w terapii indukcyjnej, podtrzymującej i przeciwozdrzuceniowej. Leczenie pacjenta po przeszczepie rozpoczyna się fazą indukcyjną, w trakcie i tuż po zabiegu. Kolejnym etapem jest terapia podtrzymująca, którą stosuje się przez cały czas życia przeszczepionego narządu w celu przeciwdziałania odrzutowi. Protokoły leczenia immunosupresantami bazują na różnych lekach i określonych

dawkach; różnią się znacznie w zależności od przeszczepionego narządu, kraju, danej populacji pacjentów, źródła narządu, doświadczenia i kosztów leczenia.

Azatiopryna (poza lekami steroidowymi, mykofenolanem mofetylu oraz sirolimusem) stosowana jest pomocniczo, czyli jako lek, który podawany jest równolegle z innymi. Zastosowanie terapii adjuwantowej pozwala lekarzowi osiągnąć optymalną immunosupresję przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki i toksyczności poszczególnych składników. Obecnie większość protokołów leczenia opiera się na inhibitorze kalcyneuryny i steroidach z mykofenolanem mofetylu lub bez niego. Ponieważ w ostatnich badaniach dowiedziono, że w przypadku przeszczepu nerek mykofenolan mofetylu i sirolimus są skuteczniejsze niż azatiopryna, leki te są częściej stosowane.

## VI.2.2.2 Choroby autoimmunologiczne

### VI.2.2.2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów

Postępowanie w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) opiera się głównie na podawaniu tzw. leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD). Leki te w dużym stopniu ograniczają stan zapalny, zmniejszają uszkodzenia stawów lub zapobiegają im, pomagają zachować prawidłową budowę i funkcje stawów, a także pozwalają choremu na wykonywanie codziennych czynności. W ciągu ostatniego dziesięciolecia leczenie DMARD w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów zostało znacznie zmienione, a skuteczność wcześniej stosowanych leków została ponownie zbadana. W 2010 roku *Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem* (EULAR) w swoich rekomendacjach dotyczących postępowania w przypadku leczenia RZS syntetycznymi i biologicznymi DMARD podkreśliła stosowanie azatiopryny, cyklosporyny A (lub, w wyjątkowych sytuacjach, cyklofosfamidu) w przypadku ostrego RZS, opornego na tzw. czynniki biologiczne lub inne leki z grupy DMARD<sup>24</sup>. Jednakże w zaleceniach EULAR z poprawkami z 2013 roku ten zapis został usunięty z powodu dostępności wielu skutecznych leków z grupy DMARD, a także dlatego, że ryzyko powstania działań niepożądanych nie przewyższa korzyści z podawania tych leków. Tym samym ich stosowanie powinno ograniczać się jedynie do rzadkich, wyjątkowych sytuacji<sup>23</sup>. Podobnie *Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne* (ang. *American College of Rheumatology*) nie uwzględniło azatiopryny (a także cyklosporyny i złota) w swoich zaleceniach dotyczących leczenia RZS z powodu braku nowych danych i/lub nieczęstego stosowania<sup>21</sup>.

### VI.2.2.2.2 Nieswoiste zapalenie jelit

Leczenie NZJ może być zarówno farmakologiczne, jak i chirurgiczne, choć w wielu przypadkach jest połączeniem obydwu metod. Leczenie farmakologiczne ma na celu zarówno przynieść ulgę w objawach, jak i wyleczyć błonę śluzową jelit. W przypadku NZJ obejmuje ono leki przeciwzapalne, tzw. aminosalicylany, a także antybiotyki i kortykosteroidy oraz immunosupresanty i immunomodulatory. Dwa główne cele terapii to osiągnięcie remisji (indukcja) i zapobieganie rzutom choroby (utrzymanie).

*Europejska Organizacja Choroby Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego* (ang. *European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO*) zaleca podawanie azatiopryny/merkaptopuryny pacjentom z czynnym zapaleniem jelita, steroidozależnym (ich stan nie może być kontrolowany bez steroidów) lub opornym na steroidy (objawy chorobowe nie reagują na steroidy). Azatiopryna/merkaptopuryna są również uważane za korzystne w indukcji i podtrzymaniu w połączeniu z lekiem biologicznym, infliksymabem. Pod względem podtrzymania remisji w chorobie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego aminosalicylany uważane są za leki pierwszego wyboru dla podtrzymania leczenia w przypadku pacjentów

reagujących na salicylany lub steroidy. ECCO zaleca podawanie azatiopryny pacjentom z łagodną i umiarkowaną postacią choroby, u których pojawiły się początkowe lub częste nawroty w trakcie przyjmowania optymalnej dawki salicylanów lub pacjentom nie tolerującym salicylanów, bądź chorym całkowicie steroidozależnym lub osobom, które zareagowały na cyklosporynę A w przypadku indukowania remisji. Azatioprynę powinno się uwzględnić również w przypadku podtrzymania remisji u pacjentów z ostrym zapaleniem jelita, którzy wcześniej reagowali na leczenie indukcyjne sterydami podawanymi dożylnie, cyklosporynami lub infliksymabem<sup>5</sup>.

W przypadku zlokalizowanej choroby Leśniowskiego-Crohna w stadium umiarkowanie zapalnym powinno się zastosować budezonid, kortykosteroid, leczenie azatiopryną/merkaptopuryną lub innym wariantem, jakim jest metotreksat w połączeniu ze steroidami, zgodnie z aktualnymi zaleceniami ECCO. Ponieważ lek ten ma powolne działanie początkowe, nie może być podawany samodzielnie w przypadku czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna. U pacjentów w umiarkowanym lub ostrym stadium choroby, u których duża część jelita cienkiego objęta jest stanem zapalnym u których doszło wcześniej do nawrotu choroby, za odpowiednią linię leczenia uważa się terapię lekami anti-TNF z azatiopryną lub bez niej. Azatiopryna może być również stosowana w połączeniu z innymi lekami u pacjentów ze zmianami chorobowymi także w górnym odcinku przewodu pokarmowego, takim jak przełyk czy żołądek, oraz u pacjentów opornych na leczenie sterydami<sup>6</sup>.

Jak wynika z dalszych zaleceń ECCO, w przypadku remisji po podaniu kortykosteroidów u pacjentów ze zlokalizowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu podtrzymania leczenia powinno się zastosować azatioprynę lub metotreksat. U pacjentów, u których zmiany chorobowe zajmują większą część przewodu pokarmowego (choroba rozległa), azatiopryna jest zalecana jako terapia podtrzymująca. Azatiopryna może być również podawana osobno lub w połączeniu z lekami anti-TNF pacjentom steroidozależnym. Jeśli udało się osiągnąć remisję przy stosowaniu leków anti-TNF, wówczas azatioprynę można stosować samodzielnie lub w połączeniu z lekami anti-TNF dla jej podtrzymania<sup>6</sup>.

#### VI.2.2.2.3 *Toczeń rumieniowaty układowy*

Leczenie farmakologiczne TRU obejmuje cztery grupy leków: NLPZ, leki przeciwmalaryczne, kortykosteroidy i – w poważniejszych, opornych przypadkach – immunosupresanty. Zastosowanie tych leków zależy od stopnia zaawansowania choroby i jej objawów. Pomimo ich powszechnego stosowania jest tylko kilka dostępnych badań klinicznych przedstawiających ich skuteczność w przypadku TRU. *Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem* (EULAR) zaleca stosowanie leków przeciwmalarycznych i/lub kortykosteroidów w przypadku pacjentów, u których żadne główne narządy nie zostały objęte zapaleniem. NSLPZ mogą być stosowane z ostrożnością przez ograniczony czas u pacjentów, u których ryzyko powikłań po tych lekach jest niskie. W przypadku pacjentów, którzy są oporni na to leczenie lub u których dawka sterydów nie może być zmniejszona do akceptowalnego poziomu w przypadku przyjmowania przewlekłego, należy rozważyć immunosupresanty, takie jak azatiopryna, ale również mykofenolan mafetylu i metotreksat<sup>1</sup>. Według Niemieckiego Towarzystwa Reumatologii (niem. *Deutsche Gesellschaft for Rheumatology e.V.*) stosowanie immunosupresantów powinno być również rozważane, jeśli choroby nie można odpowiednio kontrolować przy użyciu NLPZ, lekami przeciwmalarycznymi i/lub steroidami, lub jeśli któryś z głównych narządów został objęty chorobą. Azatiopryna jest zalecana jako odpowiedni lek z powodu stosunkowo małej liczby działań niepożądanych<sup>3</sup>.

Należy jednak podkreślić, że według zaleceń Towarzystwa Reumatologii Pediatricznej (niem. *Gesellschaft für Kinder- und Jugend rheumatologie*) oraz Niemieckiego Towarzystwa Medycyny Pediatricznej (niem. *Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugend medizin*)



azatiopryna jest stosowana z powodzeniem w umiarkowanych i ostrych przypadkach TRU i lek ten znajduje się na liście terapii farmakologicznych w dawce 0,5 do 2 mg/kg/d<sup>25</sup>.

#### VI.2.2.2.4 Zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe

W przypadku zapalenia wielomięśniowego rzadko przeprowadza się próby kliniczne, co utrudnia jednoznaczne określenie najskuteczniejszego leczenia tego rzadkiego schorzenia. Za terapię pierwszego rzutu najczęściej przyjmuje się kortykosteroidy.. Większość pacjentów wymaga wysokich dawek prednizonu podawanego doustnie. Jednak u wielu pacjentów skutki uboczne lub brak skuteczności ograniczają stosowanie kortykosteroidów, co sprawia, że konieczne jest połączenie prednizonu z immunosupresantami, azatiopryną czy metotreksatem. Jeśli leczenie nie powiedzie się, można podać dożylnie immunoglobulinę<sup>12</sup>. Jak wynika z praktyki klinicznej, immunosupresanty są skuteczne w przypadku zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego, choć brakuje na ten temat dostatecznej liczby badań.

Leczenie zapalenia skórno-mięśniowego wiąże się również ze środkami kontrolującymi stan skóry dotkniętej chorobą. Należy unikać ekspozycji na promienie słoneczne, stosować kremy z filtrem, miejscowe kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne lub np. metotreksat czy mykofenolan mofetylu.

#### VI.2.2.2.5 Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Od ponad 30 lat kortykosteroidy stosowane samodzielnie lub w połączeniu z azatiopryną uznawane są za podstawowe leczenie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby. Pacjentom zazwyczaj początkowo podaje się prednizolon, a następnie przechodzi na budezonid w przypadku wystąpienia ostrych działań niepożądanych po przyjmowaniu steroidów. Azatioprynę podaje się na początku razem z prednizolonem lub kilka tygodni po terapii tym lekiem<sup>11</sup>. Remisję osiągnięto w przypadku aż 75% pacjentów, którzy otrzymali prednizolon samodzielnie lub w połączeniu z azatiopryną, chociaż u około 70% z tych pacjentów choroba uległa wznowie w ciągu 12 miesięcy po odstawieniu leczenia. Pacjenci, którzy są oporni na kortykosteroidy i azatioprynę, mogą otrzymać inne immunosupresanty, takie jak cyklosporyna A, takrolimus lub mykofenolan mofetylu.

#### VI.2.2.2.6 Guzkowe zapalenie tętnic

Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (EULAR) opublikowała w 2010 roku swoje rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku drobnych i średnich zapaleń żył, w tym GZT<sup>17</sup>. Dla terapii indukcyjnej zalecane jest połączenie cyklofosfamidu i glikokortykosteroidu; jako mniej toksyczną alternatywę u niektórych pacjentów można przyjąć metotreksat i glikokortykosteroid. W celu utrzymania remisji autorzy sugerują połączenie niskiej dawki glikokortykosteroidu z azatiopryną, leflunamidem lub metotreksatem<sup>17</sup>. Jak wynika z badań, azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dzień jest bezpieczniejsza niż ustne cyklofosfamidy, ale równie efektywnie przeciwdziała nawrotom w ujęciu 18-miesięcznym<sup>13,22</sup>.

#### VI.2.2.2.7 Autoimmunologiczna anemia hemolityczna

Ponieważ autoimmunologiczną anemię hemolityczną mogą wywołać różne typy przeciwciał, leczenie różni się w zależności od rodzaju przeciwciała. Steroidy uznawane są za leczenie z wyboru. Można rozważyć dołączenie azatiopryny lub cyklofosfamidu jeśli leczenie steroidami nie prowadzi do oczekiwanych rezultatów, jeśli wymagana dawka utrzymująca jest zbyt duża lub jeśli dawkę sterydów trzeba zmniejszyć z powodu działań niepożądanych. Azatioprynę można podawać samodzielnie lub w połączeniu ze steroidami<sup>27</sup>.

#### VI.2.2.2.8 Małopłytkowość samoistna

Azatiopryna jest zalecana w przypadku leczenia przewlekłej, odpornej małopłytkowości samoistnej, która jest chroniczną postacią choroby, niereagującą na standardowe leczenie.

Wielu pacjentów z ITP nie wymaga leczenia, ponieważ ich liczba płytek krwi jest dostateczna, aby zapobiegać poważniejszym krwawieniom. Jeśli leczenie jest konieczne w celu zmniejszenia krwawienia lub zwiększenia liczby płytek krwi, wówczas standardowym leczeniem początkowym są duże dawki kortykosteroidów oraz immunoglobuliny. Transfuzje płytek krwi wskazane są w przypadku poważnych krwawień. Po leczeniu początkowym następuje leczenie drugiego rzutu, którego celem jest osiągnięcie trwałego zwiększenia liczby płytek krwi. Pomimo niewielkiej ilości nowych danych azatiopryna nadal uważana jest za odpowiedni lek; prawie dwie trzecie pacjentów odczuwa skutki tej terapii. Chociaż podtrzymanie terapii jest przeważnie konieczne, najczęściej wystarczy zmniejszona dawka leku<sup>18</sup>.

#### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Istnieją grupy pacjentów, u których skutki przyjmowania azatiopryny nie zostały jednoznacznie zbadane. Są to: pacjenci z młodzieńczym zapaleniem stawów, toczniem rumieniowatym układowym, zapaleniem skórno-mięśniowym, guzkowym zapaleniem tętnic oraz osoby starsze. Jest bardzo niewiele dzieci z powyższymi chorobami i nie wiadomo czy u tych pacjentów stosowanie azatiopryny miałyby pozytywne skutki, podobne jak u osób dorosłych.

#### VI.2.4 Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

##### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Supresja szpiku kostnego (Mielosupresja)	Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych azatiopryny jest wpływ na funkcje szpiku kostnego w taki sposób, że organizm nie może produkować prawidłowej liczby komórek krwi. Zazwyczaj dotyczy to białych krwinek (leukocytów), które odpowiedzialne są za odporność organizmu. Może to prowadzić do wystąpienia gorączki i infekcji. Ograniczenie liczby płytek, odpowiedzialnych za prawidłowe krzepnięcie krwi, może prowadzić do łatwo powstających siniaków lub krwawień; natomiast ograniczenie czerwonych krwinek przenoszących tlen może wywołać uczucie zmęczenia, bóle głowy, płytki oddech w trakcie ćwiczeń, zawroty głowy i bladość skóry. Funkcja produkowania komórek krwi może zostać również zakłócona jeśli azatiopryna podawana jest w połączeniu z innymi lekami, szczególnie z takimi, które również wpływają na funkcje szpiku kostnego, np. leki przeciwnowotworowe. Ograniczenie funkcji szpiku kostnego i niska liczba białych krwinek były bardzo często obserwowane –	Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować swojego lekarza w przypadku wszelkich oznak mielosupresji, takich jak owrzodzenie gardła, gorączka, infekcje, obecność siniaków lub krwawienie. Badanie morfologii krwi, w tym liczby płytek, co najmniej raz na tydzień przez pierwszych 8 tygodni leczenia. Częstsze badania w przypadku wyższych dawek leku, u pacjentów starszych i u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"><li>- zaburzona czynnością nerek,</li><li>- łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby,</li><li>- łagodną lub umiarkowaną niewydolnością szpiku kostnego lub</li><li>- powiększoną śledzioną.</li></ul>

	u więcej niż 1 na 10 pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę. Niski poziom płytek odnotowywany był często – u najwyżej 1 pacjenta na 10. U osób, które otrzymały azatioprynę, nieczęsto odnotowywano niski poziom czerwonych krwinek – u najwyżej 1 pacjenta na 100.	Po 8 tygodniach badanie morfologii krwi można wykonywać raz na miesiąc lub maksymalnie w odstępach nie dłuższych niż 3 miesiące. W zależności od symptomów dawka azatiopryny powinna być odpowiednio dostosowana do tolerancji hematologicznej.
Potencjalna rakotwórczość (nowotwory)	Jako immunosupresant azatiopryna zmniejsza funkcje komórek odpornościowych. Utrzymująca się przez dłuższy czas ograniczona odporność może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów. Tym samym pacjenci przyjmujący azatioprynę są bardziej narażeni na rozwój nowotworu, szczególnie chłoniaka nieziarniczego, mięsaka (np. mięsak Kaposiego lub nie-Kaposiego), miejscowego nowotworu w macicy lub nowotworu skóry. Szczególnie narażeni są pacjenci przyjmujący leczenie agresywne, mające na celu zapobieganie odrzuceniu organu po przeszczepie. U osób, które otrzymały azatioprynę, tego typu nowotwory zaobserwowano rzadko – u najwyżej 1 pacjenta na 1000.	Utrzymanie terapii na najniższym skutecznym poziomie u pacjentów po przeszczepie organów. W trakcie leczenia azatiopryną pacjenci powinni unikać ostrego promieniowania słonecznego lub promieniowania UV, a skóra powinna być regularnie badana.
Interakcje z inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. Allopurinol, Febuxostat)	Leki będące inhibitorami oksydazy ksantynowej hamują rozpad azatiopryny poprzez blokowanie enzymu oksydazy ksantynowej. Pacjenci, którzy otrzymują te leki, powinni przyjmować mniejsze dawki azatiopryny, w przeciwnym razie może u nich wystąpić	U pacjentów przyjmujących inhibitory oksydazy ksantynowej należy zmniejszyć dawkę azatiopryny do jednej czwartej dawki podstawowej. Pacjenci powinni poinformować lekarza
Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz wyżej).	jeśli przyjmują leki z powodu dny moczanowej, takie jak allopurinol.

### Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyny uznania za potencjalne ryzyko)
Rabdomioliza	Rabdomioliza jest rozpadem tkanki mięśniowej, który prowadzi do uwolnienia do krwi produktów rozpadu komórek mięśniowych. Niektóre z tych substancji, takie jak białko o nazwie mioglobina, mają negatywny wpływ na nerki i często wywołują ich uszkodzenie. Jest wiele czynników prowadzących do rabdomiolizy, takich jak infekcje czy uraz zmiżdżeniowy, ale może być również wywołana lekami wydawanymi na receptę. W piśmiennictwie przedstawiono jedynie kilka przypadków rabdomiolizy, a jej związek z leczeniem azatiopryną nie jest jednoznaczny.
Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. PML)	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) jest rzadką chorobą uszkadzającą mielinę, materiał otaczający i chroniący nerwy istoty białej mózgu. Wywołuje ją wirus JC, który jest zwykle obecny w organizmie, ale jest kontrolowany przez układ odpornościowy. PML występuje prawie wyłącznie u osób z osłabionym układem odpornościowym, na przykład u pacjentów przyjmujących immunosupresanty. Pojawiło się kilka raportów dotyczących PML u pacjentów leczonych azatiopryną, która mogła przyczynić się do tej choroby.

Zastosowanie w trakcie ciąży	Azatiopryna wywołała wady okołoporodowe i śmierć nienarodzonych zarodków w badaniach na zwierzętach. Azatiopryna była obecna w krwi płodów i otaczającym je płynie owodniowym. Tym samym zakłada się, że azatiopryna może wywołać wady okołoporodowe u ludzi. Lek ten nie powinien być stosowany w czasie ciąży, jeśli nie jest to jednoznacznie konieczne, czyli w sytuacji, kiedy korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. U noworodków, których matki otrzymywały azatioprynę, zaobserwowano niskim poziom białych krwinek oraz płytek krwi. U matek przyjmujących azatioprynę w połączeniu z prednizolonem, kortykosteroidem, zaobserwowano opóźniony rozwój płodu oraz przedwczesny poród. Nie wiadomo czy u tych dzieci rozwinęły się jakieś problemy w dłuższym okresie czasu.
Niedobór pirofosfatazy trifosforanu inozyny (ang. Inosine triphosphate pyrophosphate- ITPA)	Pirofosfataza trifosforanu inozyny jest jednym z najważniejszych enzymów biorących udział w rozkładzie azatiopryny w organizmie. Dlatego też u pacjentów z niedoborem ITPA rozkład azatiopryny jest słabszy niż u innych osób. Dostępnych jest kilka raportów sugerujących, że pojawienie się skutków ubocznych związanych z przyjmowaniem leku może być wyższe u pacjentów z niedoborem ITPA, ale nie zostało to jednoznacznie potwierdzone.

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Zastosowanie w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego, guzkowego zapalenia tętnic u dzieci i nastolatków < 18 roku życia	Skutki stosowania azatiopryny nie zostały zbadane u dzieci poniżej 18 roku życia w przypadku następujących chorób: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skórno-mięśniowe, guzkowe zapalenie tętnic. Nie zaleca się podawania azatiopryny w przypadku tych pacjentów.
Zastosowanie u osób starszych	Nie wiadomo jak pacjenci powyżej 65 roku życia tolerują azatioprynę. Dlatego też u tych pacjentów powinno się raczej podawać niższe dawki i częściej wykonywać badania krwi.
Potencjał wywoływania chorób genetycznych (mutagenność)	Chromosomy to struktury komórkowe, które przenoszą informacje genetyczne. Nieprawidłowe chromosomy zaobserwowano zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Nie wiadomo czy te nieprawidłowości mają związek z azatiopryną.

### VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera szczegółowe informacje na temat stosowania leku, ryzyka i zaleceń dotyczących minimalizacji ryzyka przeznaczoną dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skrócona wersja w języku potocznym znajduje się na Ulotce Informacyjnej (UI). Środki te określane są jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Wobec tego produktu nie podjęto żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

### VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Obecnie nie są planowane żadne badania nad rozwojem i skutecznością produktu leczniczego po jego dopuszczeniu do obrotu, dlatego też ten punkt nie ma zastosowania.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy