

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IMUREL 25 mg kalvopäällysteinen tabletti
IMUREL 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atsatiopriini

Yksi tabletti sisältää 25 mg tai 50 mg atsatiopriinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 25 mg:n tabletti sisältää 37 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi 50 mg:n tabletti sisältää 74 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg tabletti on oranssi, kalvopäällysteinen, pyöreä ja kupera. Siinä on koodi IM 2.

50 mg tabletti on vaaleankeltainen, kalvopäällysteinen, pyöreä ja kupera. Tabletissa on jakouurre ja koodi IM 5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atsatiopriinia käytetään immunosuppressiivisena antimetaboliittina joko yksinään tai yleisemmin yhdistelmänä muiden immuunivasteeseen vaikuttavien lääkeaineiden (yleensä kortikosteroidien) ja toimenpiteiden kanssa. Hoitovaikutus saattaa olla havaittavissa vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua, ja se voi olla myös steroideja säästävä vaikutus, mikä vähentää suuriin annoksiin ja kortikosteroidien pitkäaikaiseen käyttöön liittyvää toksisuutta.

Atsatiopriini yhdistelmänä kortikosteroidien ja/tai muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden ja toimenpiteiden kanssa on tarkoitettu parantamaan elinsiirteiden, kuten munuaissiirteiden, sydänsiirteiden ja maksasiirteiden, selviämistä toimintakykyisenä. Se myös vähentää munuaisensiirtopotilaiden kortikosteroidien tarvetta.

Atsatiopriini on tarkoitettu keskivaikkeen tai vaikean tulehduksellisen suolistosairauden (inflammatory bowel disease, IBD) (Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus) hoitoon potilaille, jotka tarvitsevat kortikosteroidihoitoa, potilaille, jotka eivät siedä kortikosteroidihoitoa, tai potilaille, joilla ei saada vastetta muulla tavanomaisella ensilinjan hoidolla.

Atsatiopriinista, joko yksinään tai tavallisemmin yhdistelmänä kortikosteroidien ja/tai muiden lääkevalmisteiden ja toimenpiteiden kanssa käytettynä, on ollut kliinistä hyötyä (mm. annoksen pienentäminen tai kortikosteroidihoidon lopettaminen) osalla potilaista, joilla oli jokin seuraavista sairauksista:

- vaikea-asteinen nivelreuma
- SLE-tauti (systeminen lupus erythematosus)
- dermatomyosiitti ja polymyosiitti

- aktiivinen krooninen autoimmuunimaksatulehdus
- tavallinen pemfigus (pemphigus vulgaris)
- valtimoiden kyhmytulehdus (polyarteritis nodosa)
- autoimmuunihemolyttinen anemia
- krooninen refraktorinen idiopaattinen trombosytopeeninen purppura.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kliiniseen kokemukseen perustuvia ohjeita erityisten sairauksien yhteydessä on katsottava erikoisalan lääketieteellisestä kirjallisuudesta.

Potilasjoukot

Aikuiset

Elinsiirrot

Ensimmäisenä hoitopäivänä voidaan antaa suun kautta enintään annos 5 mg/kg/vrk; annoksen suuruus määräytyy käytetyn immunosuppressiivisen hoitomallin mukaan.

Ylläpitoannos voi olla 1–4 mg/kg/vrk ja se on sovitettava kliinisen tarpeen ja hematologisen sietokyvyn perusteella.

Havainnot osoittavat, että atsatiopriinihoitoa on hylkimisreaktiovaaran vuoksi ylläpidettävä jatkuvasti, vaikka vain pienet annokset olisivat tarpeen.

Muut käyttöaiheet

Alkuannos on yleensä 1–3 mg/kg/vrk, ja annosta pitää säätää näissä rajoissa kliinisen vasteen (joka saattaa olla havaittavissa vasta viikkojen tai kuukausien hoidon jälkeen) ja hematologisen sietokyvyn mukaan.

Kun terapeutinen vaste on havaittavissa, ylläpitoannoksen pienentämistä pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla vaste säilyy, pitää harkita. Jos potilaan tila ei parane kolmen kuukauden kuluessa, atsatiopriinihoidon lopettamista on syytä harkita. IBD-potilailla pitää kuitenkin harkita vähintään 12 kuukauden hoitoa; hoitovaste saattaa olla kliinisesti havaittavissa vasta 3–4 kuukauden hoidon jälkeen.

Ylläpitoannos voi olla annoksesta alle 1 mg/kg/vrk annokseen 3 mg/kg/vrk saakka hoidettavan sairauden ja yksilöllisen vasteen sekä hematologisen sietokyvyn mukaan.

Pediatriset potilaat

Elinsiirrot

Annostus on lapsille sama kuin aikuisille (ks. kohta 4.2, Aikuiset, Elinsiirrot).

Muut käyttöaiheet

Annostus on lapsille sama kuin aikuisille (ks. kohta 4.2, Aikuiset, Muut käyttöaiheet).

Ylipainoiset lapset

Ylipainoisiksi katsotut lapset saattavat tarvita annosasteikon suurimpia annoksia, minkä vuoksi hoitovasteen tarkka seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Atsatiopriinin käytöstä iäkkäille potilaille on vähän kokemusta. Saatavissa olevat tiedot eivät osoita, että haittavaikutusten ilmaantuvuus olisi iäkkäillä potilailla suurempi kuin muissa atsatiopriinihoitoa saavissa potilasryhmissä, mutta on suositeltavaa seurata munuaisten ja maksan toimintaa sekä harkita annoksen pienentämistä, jos vajaatoimintaa todetaan (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Atsatiopriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu varsinaisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Koska munuaisten vajaatoiminta voi hidastaa

atsatiopriinin ja sen metaboliittien eliminaatiota, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosten pienentämistä pitää harkita. Potilaita on seurattava annokseen liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Atsatiopriinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu varsinaisesti maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa. Koska maksan vajaatoiminta voi vähentää atsatiopriinin ja sen metaboliittien eliminaatiota, maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosten pienentämistä pitää harkita. Potilaita on seurattava annokseen liittyvien haittavaikutusten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Potilaat, joilla on TPMT-puutos

Potilailla, joilla on perinnöllinen osittainen tai täydellinen tiopuriini-S-metyylitransferaasin (TPMT) aktiivisuuden puutos, on tavanomaisia atsatiopriiniannoksia käytettäessä muita potilaita suurempi vaikea-asteisen atsatiopriinitoksisuuden riski, joten atsatiopriiniannosta on yleensä pienennettävä huomattavasti. Potilaille, joilla on homotsygoottinen puutos, ei ole varmistettu optimaalista aloitusannosta (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Useimmat potilaat, joilla on heterotsygoottinen TPMT-puutos, sietävät suositeltuja atsatiopriiniannoksia, mutta osalla potilaista saattaa olla tarpeen pienentää annosta. TPMT:n genotyyppi- ja fenotyyppitestejä on saatavana (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2).

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan atsatiopriinitoksisuuden riski (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.4). NUDT15-varianttien genotyyppitestausta voidaan harkita ennen atsatiopriinihoidon aloittamista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuvaa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kun ksantiinioksidaasin estäjiä, kuten allopurinolia, ja atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti, on erittäin tärkeää, että atsatiopriinia annetaan vain 25 % tavanomaisesta annoksesta, koska allopurinoli vähentää atsatiopriinin kataboliaa (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

Atsatiopriini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan, mutta aina samalla tavalla. Joillakin potilailla saattaa olla atsatiopriinihoidon alussa pahoinvointia. Tablettien ottaminen ruokailun jälkeen vaikuttaa vähentävän pahoinvointia. Atsatiopriinitablettien ottaminen ruokailun jälkeen saattaa kuitenkin vähentää imeytymistä, joten tämän antotavan yhteydessä pitää harkita hoidon tehon seuraamista (ks. kohta 4.8).

Annosta ei saa ottaa maidon eikä maitotuotteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Atsatiopriini pitää ottaa vähintään 1 tunti ennen maidon tai maitotuotteiden nauttimista tai 2 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 5.2)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsatiopriinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys 6-merkaptopuriinille pitää varoittaa lääkkeen määrääjää mahdollisesta yliherkkyudestä atsatiopriinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokottaminen eläviä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella saattaa aiheuttaa immuunipuutteisille potilaille infektion. Näin ollen potilaiden rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella ennen kuin atsatiopriinihoidon päättymisestä on kulunut vähintään 3 kuukautta (ks.

kohta 4.5). Ribaviriinin ja atsatiopriinin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Ribaviriini saattaa heikentää atsatiopriinin tehoa ja lisätä sen toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Seuranta

Atsatiopriinihoitoon voi liittyä haittavaikutuksia, minkä vuoksi atsatiopriinia tulisi määrätä vain, jos potilasta voidaan seurata koko hoidon ajan riittävästi toksisten vaikutusten havaitsemiseksi.

Hematologista vastetta on seurattava erityisen tarkasti, ja ylläpitoannos on pienennettävä pienimpään kliiniseen vasteeseen tarvittavaan annokseen.

Täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien trombosyytit, on määritettävä ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana viikoittain tai tiheämmin, jos käytetään suuria annoksia tai jos potilaalla on vaikea munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriö. Verenkuvan määrittäminen voidaan harventaa myöhemmin hoidon aikana, mutta täydellinen verenkuvaa suositellaan määrittämään kuukausittain tai ainakin 3 kuukauden välein.

Hoito on keskeytettävä välittömästi veriarvojen poikkeavan laskun ensimmäisten merkkien ilmetessä, sillä leukosyyttien ja trombosyyttien väheneminen saattaa jatkua hoidon päätyttyä.

Atsatiopriinia saavaa potilasta on neuvottava ilmoittamaan lääkärille välittömästi, jos hänelle ilmaantuu viitteitä infektiosta, odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa tai muita luuydinlaman ilmenemismuotoja. Luuydinlama on korjautuva, jos atsatiopriinin käyttö lopetetaan riittävän ajoissa.

Atsatiopriini on maksatoksinen, joten maksan toimintakokeita on seurattava hoidon aikana säännöllisesti. Tiheämpi seuranta saattaa olla suositeltavaa, jos potilaalla on aiemmin todettu maksasairaus tai potilas saa muuta mahdollisesti maksatoksista hoitoa. Potilasta pitää kehottaa lopettamaan atsatiopriinin ottamisen heti, jos hänelle ilmenee ikterusta.

Atsatiopriinihoidon yhteydessä on joskus raportoitu raskauskolestaasia (ks. kohta 4.6). Jos raskauskolestaasi todetaan, tilannetta on arvioitava tapauskohtaisesti valmisteen hyöty-riskiprofiili huomioiden (hoidon mahdollinen keskeyttäminen / annoksen pienentäminen).

Henkilöt, joilla on perinnöllinen tiopuriinimetyylitransferaasientsyymin (TPMT) puutos, voivat olla epätavallisen herkkiä atsatiopriinin luuydintä lamaavalle vaikutukselle ja alttiita luuydinlaman kehittymiselle nopeasti atsatiopriinihoidon aloittamisen jälkeen. TPMT:tä estävien lääkevalmisteiden, kuten olsalatsiinin, mesalatsiinin tai sulfasalatsiinin, antaminen samanaikaisesti voi pahentaa tällaista herkkyyttä. Potilailla, jotka saavat 6-merkaptopuriinia (atsatiopriinin aktiivinen metaboliitti) yhdessä muiden sytostaattien kanssa, heikentyneeseen TPMT:n aktiivisuuteen on raportoitu mahdollisesti liittyneen sekundaarista leukemiaa ja myelodysplasiaa (ks. kohta 4.8). Joissakin laboratorioissa on mahdollisuus TPMT-puutoksen testaukseen, mutta on osoitettu, että testit eivät ole tunnistanet kaikkia potilaita, joilla on vaikea-asteisen toksisuuden riski. Verenkuvan tarkka seuranta on siksi edelleenkin tarpeen. Atsatiopriinin annosta voi olla tarpeen pienentää, jos sitä käytetään yhdistelmänä muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden ensi- tai toissijainen toksisuus on luuydinlama (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on NUDT15-variantti

Potilailla, joilla on periytynyt mutatoitunut NUDT15-geeni, on suurempi vakavan atsatiopriinitoksisuuden, kuten varhaisen leukopenian ja hiustenlähdön, riski tavallisilla tiopuriinihoidossa käytetyillä annoksilla. Näillä potilailla annosta on yleensä vähennettävä, ja annosta on pienennettävä erityisesti niiden potilaiden tapauksessa, jotka ovat NUDT15-variantin homotsygootteja (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T:n esiintymistiheys vaihtelee etnisesti: sitä esiintyy noin 10 prosentilla itäaasialaisista, 4 prosentilla latinalaisamerikkalaisista, 0,2 prosentilla eurooppalaisista ja 0 prosentilla afrikkalaisista. Kaikissa tapauksissa on tarkkailtava tarkasti verenkuvaa.

Yliherkkyys

Jos potilaalla epäillään aiemmin olleen yliherkkyysreaktio 6-merkaptopuriinille, sen aihiolääke atsatiopriiniin käyttöä ei suositella ja päinvastoin, paitsi jos potilaan on allergiatesteillä varmistettu olevan yliherkkä reaktion aiheuttaneelle lääkkeelle, mutta testi on ollut toiselle lääkkeelle negatiivinen.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden atsatiopriinihoidossa kehoitetaan olemaan varovainen. Näiden potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita, ja hematologista vastetta pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2).

Lesch–Nyhanin oireyhtymä

Suppeat tiedot viittaavat siihen, että atsatiopriinihoidosta ei ole hyötyä potilaille, joilla on hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasin puute (Lesch–Nyhanin oireyhtymä). Atsatiopriinia ei suositella näille potilaille, koska heillä on poikkeava metabolia.

Mutagenisuus

Sekä mies- että naispotilailla, jotka ovat saaneet atsatiopriinia, on todettu kromosomipoikkeamia. Atsatiopriiniin osuutta tällaisiin poikkeamiin on vaikea arvioida.

Atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden lasten lymfosyyteissä on todettu kromosomipoikkeamia, jotka häviävät ajan mittaan. Äärimmäisen harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden lapsilla ei ole havaittu ilmeisiä fyysisiä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.6).

Atsatiopriinilla ja pitkäaaltoisella ultraviolettivalolla on osoitettu olevan synergistinen klastogeeninen vaikutus potilaisiin, jotka ovat saaneet atsatiopriinia monien eri sairauksien hoitoon.

Karsinogeenisuus

Immunosuppressiivista hoitoa, myös atsatiopriinia, saavilla potilailla on muita suurempi riski lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden pahanlaatuisten sairauksien, etenkin ihosyöprien (melanooma ja ei-melanoottinen ihosyöpä), sarkoomien (Kaposin ja muu kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan *in situ* -karsinooman kehittymiseen. Lisääntynyt riski vaikuttaa liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. On ilmoitettu, että immunosuppression lopettaminen saattaa johtaa lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressoitumiseen.

Useita immunosuppressantteja (myös tiopuriineja) sisältävää hoito-ohjelmaa on toteutettava varovasti, koska se voi aiheuttaa lymfoproliferatiivisia sairauksia, myös sellaisia, joiden on ilmoitettu johtaneen kuolemaan. Usean samanaikaisesti annettavan immunosuppressantin yhdistelmä lisää Epstein-Barrin virukseen (EBV:hen) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien kehittymistä.

Useita immunosuppressiivisia aineita saavilla potilailla saattaa olla liiallisen immunosuppression riski. Sen vuoksi tällaisessa hoidossa on käytettävä pienimpiä tehokkaita annoksia.

Potilaiden, joilla on tavanomaista suurempi ihosyövän riski, on tavanomaiseen tapaan syytä rajoittaa altistumista auringolle ja UV-säteilylle käyttämällä suojaavia vaatteita sekä aurinkovoiteita, joissa on korkea suojakerroin.

Atsatiopriiniin käytössä yksinään tai yhdessä TNF:n estäjien tai muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa on raportoitu heptospleenistä T-solulymfoomia. Suurin osa raportoituista tapauksista ilmeni IBD-potilasryhmässä, mutta tapauksia on raportoitu myös tämän potilasryhmän ulkopuolella (ks. kohta 4.8).

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmunisairauksia, etenkin tulehduksellista suolistosairautta (IBD:tä) sairastaville potilaille. Alttius sairauden kehittymiselle saattaa lisääntyä atsatiopriiniin käytön yhteydessä. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai jos sitä epäillään, sen arviointi ja hoito on aloitettava

mahdollisimman varhain, ja atsatiopriinihoito on lopetettava. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita esimerkiksi EBV:n tai sytomegaloviruksen aiheuttamien infektiioireiden varalta, sillä niiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Puriinianalogien, atsatiopriinin ja merkaptopuriinin, anto voi häiritä niasiinireitin toimintaa ja johtaa mahdollisesti nikotiinihapon puutokseen (pellagraan). Atsatiopriinin käytön yhteydessä tapauksia on raportoitu vain vähän ja erityisesti potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistotauti (Crohnin tauti, haavainen paksusuolitulehdus). Pellagran mahdollisuutta on harkittava, jos potilaalla esiintyy paikallista pigmentoitunutta ihottumaa (dermatiittiä), gastroenteriittiä (ripulia) tai neurologisia puutoksia, kognitiivinen heikentyminen (dementia) mukaan lukien. Asianmukainen lääketieteellinen hoito niasiini-/nikotiiniamidilisällä on aloitettava, ja atsatiopriiniannoksen pienentämistä tai atsatiopriinihoidon lopettamista on harkittava.

Varicella zoster -virusinfektio (ks. kohta 4.8)

Varicella zoster -virusinfektio (VZV, vesirokko ja vyöruusu) voi kehittyä vaikea-asteiseksi immunosuppressiivisen hoidon aikana. Varsinkin seuraavassa on noudatettava huolellisuutta:

Ennen kuin immunosuppressiivinen hoito aloitetaan, lääkkeen määräjän on tarkistettava, onko potilaalla ollut *Varicella zoster* -virusinfektio. Serologisista testeistä voi olla hyötyä aiemman altistuksen selvittämisessä. Jos potilaalla ei ole aiempaa altistusta, hänen on vältettävä kontaktia sellaisten henkilöiden kanssa, joilla on vesirokko tai vyöruusu. Jos potilas altistuu *Varicella zoster* -virusinfektioille, vesirokon tai vyöruusun kehittyminen on pyrittävä välttämään tarkoin, ja passiivista immunisaatiota *Varicella zoster* -immunoglobuliinilla saattaa olla tarpeen harkita.

Jos potilas saa *Varicella zoster* -virusinfektion, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joita voivat olla viruslääkehoito ja tukitoimet.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on JC-viruksen aiheuttama opportunistinen infektiota, jota on raportoitu atsatiopriinia yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa saaneilla potilailla. Immunosuppressiivinen hoito pitää keskeyttää PML-infektioon viittaavien ensimmäisten oireiden tai löydösten ilmetessä, ja diagnoosi pitää tehdä asianmukaisten tutkimusten perusteella (ks. kohta 4.8).

B-hepatiitti (ks. kohta 4.8)

Immunosuppressiivisia lääkkeitä saavilla hepatiitti B -viruksen (HBV) kantajilla (määritelty potilaiksi, joiden hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenitesti [HBsAg] on positiivinen yli kuuden kuukauden ajan) ja potilailla, joilla on aiemmin dokumentoitu hepatiitti B -virusinfektio, on hepatiitti B -viruksen replikaation reaktivaation riski, johon liittyy oireeton suurentunut seerumin HBV DNA -pitoisuus ja ALAT-arvo. Estohoitoa suun kautta otettavilla HBV-lääkkeillä voidaan harkita paikallisten ohjeistojen mukaisesti.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Atsatiopriinin samanaikaisessa käytössä hermo-lihasliitoksen salpaajien, kuten atrakuurin, rokuronin, sisatrukurin tai suksametonin (kutsutaan myös suksinylikoliiniksi) kanssa on oltava erityisen varovainen (ks. kohta 4.5). Anestesiologin on tarkistettava ennen leikkausta, saako potilas atsatiopriinia.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ruoka, maito ja maitotuotteet

Atsatiopriinin ottaminen ruokailun yhteydessä saattaa vähentää hieman systeemistä altistusta, mutta tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.8). Atsatiopriini voidaan sen vuoksi ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta potilaan pitää aina noudattaa samaa antotapaa.

Annosta ei saa ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa, koska ne sisältävät ksantiinioksidaasia, joka on 6-merkaptopuriinia metaboloiva entsyymi ja voi siten vähentää 6-merkaptopuriinipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Rokotukset

Atsatiopriinin immunosuppressiivinen vaikutus saattaa aiheuttaa epätyypillisiä ja mahdollisesti haitallisia vasteita eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille. Tämän vuoksi suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita annetaan atsatiopriinihoitoa saaville potilaille aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua atsatiopriinihoidon päättymisestä (ks. kohta 4.4).

Vaste inaktivoituille rokotteille on todennäköisesti tavallista heikompi. Potilailla, joita hoidettiin atsatiopriinin ja kortikosteroidien yhdistelmällä, onkin havaittu tavallista heikompi vaste hepatiitti B -rokotteelle.

Suppea kliininen tutkimus osoitti, että atsatiopriinin tavanomaiset hoitoannokset eivät vaikuttaneet haitallisesti polyvalentista pneumokokkrokotteesta saatuun vasteeseen, mikä arvioitiin keskimääräisen kapselivasta-ainekohtaisen vasta-ainepitoisuuden perusteella.

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus atsatiopriiniin

Ribaviriini

Ribaviriini on IMPDH-entsyymien (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi) estäjä, minkä seurauksena aktiivisten 6-tioguaaniinukleotidien tuotanto on vähäisempää. Atsatiopriinin ja ribaviriinin samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu vaikea-asteista luuydinlammaa, minkä vuoksi samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4. ja kohta 5.2).

Sytostaatit/luuydintä lamaavat aineet (ks. kohta 4.4)

Samanaikaista käyttöä sytostaattien tai muiden luuydintä mahdollisesti lamaavien lääkkeiden (kuten penisillamiini) kanssa pitää välttää, jos mahdollista. Atsatiopriinin ja sulfametoksatsoli/trimetopriimin välisestä vakavista hematologisia poikkeavuuksia aiheuttavista yhteisvaikutuksista on ristiriitaisia kliinisiä raportteja.

Jotkut tapauselostukset viittaavat siihen, että atsatiopriinin ja ACE:n estäjien samanaikaisessa käytössä voi kehittyä hematologisia poikkeavuuksia.

Simetidiinin ja indometasiinin luuydintä mahdollisesti lamaavasta vaikutuksesta on viitteitä, ja atsatiopriinin samanaikainen käyttö voi lisätä sitä.

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli sekä muut ksantiinioksidaasin estäjät

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät ksantiinioksidaasin aktiivisuutta, minkä seurauksena biologisesti aktiivisen 6-tioinosiinihapon muuntuminen biologisesti inaktiiviseksi 6-tiovirtsahapoksi vähenee.

Jos allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin kanssa, 6-merkaptopuriinin ja atsatiopriinin annos pitää pienentää 25 %:iin tavanomaisesta annoksesta (ks. kohta 4.2).

Ei-kliinisten tietojen perusteella muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, voivat pidentää atsatiopriinin vaikutusta ja mahdollisesti lisätä luuydinlammaa. Samanaikaista käyttöä ei suositella, koska atsatiopriiniannoksen riittävästä pienentämisestä ei ole riittävästi tietoja.

Aminosalisylaattit

Aminosalisylaattijohdannaisten (esim. olsalatsiini, mesalatsiini tai sulfasalatsiini) on *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa todettu estävän TPMT-entsyymiä, joten jos samanaikaisesti käytetään aminosalisylaattijohdannaista, saattaa olla tarpeen harkita pienempää atsatiopriiniannosta (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Metotreksaatti (20 mg/m² suun kautta) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa noin 31 %, ja metotreksaatti (2 tai 5 g/m² laskimoon) suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa 69 % (2 g/m²) ja 93 % (5 g/m²).

Infliksimabi

Atsatiopriinin ja infliksimabin välillä on havaittu yhteisvaikutus. Jatkuvaa atsatiopriinihoitoa saavien potilaiden 6-TGN-pitoisuus (atsatiopriinin aktiivinen metaboliitti 6-tioguaaniinukleotidi) suureni tilapäisesti ja keskimääräinen leukosyyttimäärä pieneni infliksimabi-infuusiohoidon aloittamisen jälkeisinä viikkoina, mutta palautui aiemmalle tasolle 3 kuukauden jälkeen.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Atsatiopriinin nondepolarisoivia lihasrelaksanteja antagonisoivasta vaikutuksesta on kliinistä näyttöä. Kokeelliset tiedot vahvistavat, että atsatiopriini kumoaa nondepolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitoksen salpauksen, ja osoittavat, että atsatiopriini voimistaa depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttamaa hermo-lihasliitoksen salpausta (ks. kohta 4.4).

Atsatiopriinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Antikoagulantit

Varfariinin ja asenokumarolin antikoagulanttivaikutuksen estymistä on raportoitu, kun niitä on annettu yhdessä atsatiopriinin kanssa. Tämän vuoksi saattaa olla tarpeen antaa suurempia antikoagulanttiannoksia. Kun atsatiopriinin kanssa annetaan samanaikaisesti antikoagulantteja, on suositeltavaa seurata hyytymiskokeita tarkasti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atsatiopriinin ja sen metaboliittien on todettu siirtyvän merkittävässä määrin istukan ja lapsiveden kautta äidistä sikiöön.

Atsatiopriinihoitoa ei saa antaa raskaana oleville eikä lähiaikana todennäköisesti raskaaksi tuleville naisille, ellei riskejä ja hyötyjä arvioida tarkoin.

Havainnot atsatiopriinin teratogeenisuudesta ihmiselle ovat epäselviä. Kuten kaiken sytotoksisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, riittävää ehkäisyä on kehoitettava käyttämään, kun sukupuolikumppaneista toinen saa atsatiopriinihoitoa.

Mutageenisuus

Imurel-hoitoa saaneiden potilaiden lasten lymfosyyteissä on todettu kromosomipoikkeamia, jotka häviävät ajan mittaan. Imurel-hoitoa saaneiden potilaiden lapsilla ei ole havaittu ilmeisiä fyysisiä poikkeavuuksia, äärimmäisen harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta.

Atsatiopriinilla ja pitkäaaltoisella ultraviolettivalolla on osoitettu olevan synergistinen klastogeeninen vaikutus potilaisiin, jotka ovat saaneet atsatiopriinia monien eri sairauksien hoitoon (ks. kohta 4.4).

Äidin saatua atsatiopriinia, etenkin yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa, on raportoitu ennenaikaisia synnytyksiä ja lasten alhaisia syntymäpainoja. Kun joko äiti tai isä on saanut atsatiopriinia, on raportoitu myös spontaaneja keskenmenoja.

Osalla vastasyntyneistä on raportoitu leukopeniaa ja/tai trombosytopeniaa, kun äiti on käyttänyt atsatiopriinia koko raskauden ajan. Raskauden aikana on kiinnitettävä erityistä huomiota hematologiseen seurantaan.

Atsatiopriinihoidon yhteydessä on joskus raportoitu raskauskolestaasia. Sen diagnosointi varhaisessa vaiheessa ja atsatiopriinihoidon lopettaminen voivat minimoida vaikutuksen sikiöön. Jos raskauskolestaasi todetaan, äidille koituvat hyödyt ja sikiöön kohdistuva vaikutus on kuitenkin arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Imetys

Atsatiopriinihoitoa saavien äitien ternimaidossa ja rintamaidossa on havaittu 6-merkaptopuriinia. Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että rintamaitoon erittyvä määrä on vähäinen.

Vastasyntyneelle/imeväiselle aiheutuvan riskin katsotaan saatavissa olevien suppeiden tietojen perusteella olevan epätodennäköinen, mutta sitä ei voida sulkea pois.

Atsatiopriinia saavien naisten on suositeltavaa välttää imetystä, paitsi jos hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Jos lasta päätetään imettää, imetettävää lasta on seurattava tarkoin immunosuppression, leukopenian, trombosytopenian, maksatoksisuuden, haimatulehduksen tai 6-merkaptopuriinialtistuksen muiden oireiden havaitsemiseksi, koska 6-merkaptopuriini on voimakas immunosuppressiivinen lääkeaine.

Hedelmällisyys

Atsatiopriinihoidon spesifistä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsatiopriinin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tietoja. Atsatiopriinin farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei voida ennakoida haitallisia vaikutuksia tällaisiin toimiin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tälle valmisteelle ei ole olemassa ajantasaista kliinistä dokumentaatiota, jota voitaisiin käyttää tukena haittavaikutusten yleisyyden määrittämiseen. Haittavaikutusten ilmaantuvuus voi vaihdella käyttöaiheen mukaan.

Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat luuydinloma, joka ilmenee yleisimmin leukopeniana, trombosytopeniana tai anemiana, virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot, hengenvaarallinen maksavaurio, yliherkkyys, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen $\geq 1/10$

yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$

melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutukset |
|------------------------|-------------------|--|
| Infektiot | Hyvin yleinen | Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot elinsiirtopotilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa |
| | Melko harvinainen | Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot muissa potilasryhmissä |
| | Hyvin harvinainen | JC-virukseen liittyviä PML-tapauksia on raportoitu, kun atsatiopriinia on käytetty yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4). |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | Harvinainen | Kasvaimet sekä lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja ei-melanoottiset ihosyövät), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan syövät <i>in situ</i> , akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplasia (ks. kohta 4.4) |
| | Tuntematon | Hepatospleeninen T-solulymfooma (ks. kohta 4.4). |
| Veri ja imukudos | Hyvin yleinen | Luuydinloma, leukopenia |
| | Yleinen | Trombosytopenia |
| | Melko harvinainen | Anemia |
| | Harvinainen | Agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia, megaloblastinen anemia, erytroidinen hypoplasia |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Yliherkkyys |
| | Hyvin harvinainen | Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | tuntematon | Pellagra (ks. kohta 4.4) |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin harvinainen | Korjautuva pneumoniitti |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Pahoinvointi |
| | Melko harvinainen | Haimatulehdus |
| | Hyvin harvinainen | Koliitti, divertikuliitti ja suolen perforaatio elinsiirtopotilailla, vaikea-asteinen ripuli IBD-potilailla |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Kolestaasi ja raskauskolestaasi |
| | Harvinainen | Hengenvaarallinen maksavaurio |
| Tutkimukset | Melko harvinainen | Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa |
| Iho ja ihonalainen kudos | Harvinainen | Alopesia |
| | Tuntematon | Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi), valoherkistymä |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Atsatiopriinia yksinään tai yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden, etenkin kortikosteroidien, kanssa saaneilla potilailla on todettu lisääntyntä herkkyyttä virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille, mukaan lukien vaikea-asteisille tai epätyypillisille infektioille sekä *Varizella zoster*- ja hepatiitti B -viruksen sekä muiden tartunnanaiheuttajien reaktivaatiolle (ks. kohta 4.4).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplasiaa on raportoitu harvoin (ja joissakin tapauksissa niihin on liittynyt kromosomipoikkeamia).

Veri ja imukudos

Atsatiopriinin käyttöön voi liittyä annosriippuvainen, yleensä korjautuva luuydinloma. Tämä ilmenee yleensä leukopeniana, mutta joskus myös anemiana ja trombosytopeniana, ja harvoin

agranulosytoosina, pansytopeniassa ja aplastisena anemiana. Näitä esiintyy etenkin potilailla, joilla on luuydintoksisuudelle altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on TPMT-puutos ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, ja potilailla, joiden atsatiopriiniannosta ei ole pienennetty, kun he ovat saaneet samanaikaisesti allopurinolia.

Atsatiopriinihoidon yhteydessä on esiintynyt korjautuvaa, annosriippuvaista punasolujen keskimääräisen tilavuuden ja punasolujen hemoglobiinisisällön lisääntymistä. Lisäksi on todettu megaloblastisia luuydinmuutoksia, mutta vaikea-asteinen megaloblastinen anemia ja punasolujen kehittymättömyys ovat harvinaisia.

Immuunijärjestelmä

Atsatiopriinitablettien ja -injektioiden annon jälkeen on toisinaan kuvattu monenlaisia kliinisiä oireyhtymiä, jotka ilmenevät idiosynkraattisina yliherkkyysoireina. Näiden kliinisiä piirteitä ovat yleinen huonovointisuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, vilunpuistatukset, eksanteema, ihottuma, kyhmyruusu, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky, hypotensio, munuaisten toimintahäiriö, maksan toimintahäiriö ja kolestaasi (ks. Maksaja sappi).

Monissa tapauksissa uudelleenaltistus on vahvistanut yhteyden atsatiopriiniin.

Suurin osa potilaista on toipunut atsatiopriinihoidon välittömän lopettamisen ja verenkiertoa tukevan hoidon aloittamisen jälkeen.

Muu merkittävä perussairaus on ollut edistävää tekijä hyvin harvoin raportoiduissa kuolemissa. Atsatiopriinitableteista ja -injektioista aiheutuneen yliherkkyysoireiden jälkeen hoidon jatkamisen tarve on arvioitava tarkoin yksilöllisesti.

Ruoansulatuselimistö

Atsatiopriini aiheuttaa hoidon alussa joillekin potilaille pahoinvointia. Pahoinvointi vaikuttaa olevan lievempää, jos tabletit otetaan aterian jälkeen. Atsatiopriinitablettien ottaminen aterian jälkeen voi kuitenkin vähentää imeytymistä, joten hoidon tehon seuraamista pitää siksi harkita tämän antotavan yhteydessä (ks. kohta 4.2, 4.5 ja 5.2). Immunosuppressiivista hoitoa saavilla elinsiirtopotilailla on kuvattu vakavia komplikaatioita, kuten koliittia, divertikuliittia ja suolen perforaatioita. Syytä ei ole selkeästi varmistettu, mutta komplikaatio lienee yhteydessä suuriin kortikosteroidiannoksiin. Atsatiopriinia tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon käyttävillä potilailla on raportoitu vaikeasta ripulista, joka on uusiutunut, kun potilas on altistettu uudelleen atsatiopriinille. On pidettävä mielessä, että oireiden paheneminen saattaa tällä potilasryhmällä liittyä lääkevalmistukseen.

Pienellä osalla atsatiopriinihoitoa saavista potilaista on raportoitu haimatulehdusta, etenkin munuaisensiirtopotilailla ja potilailla, joilla todettu tulehduksellinen suolistosairaus.

Maksaja sappi

Atsatiopriinihoidon yhteydessä on toisinaan raportoitu kolestaasia ja maksan toiminnan heikkenemistä, mutta nämä yleensä korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä voivat olla yliherkkyysoireiden liittyviä oireita (ks. Immuunijärjestelmä).

Atsatiopriinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä on lähinnä elinsiirtopotilailla kuvattu harvinaisen, mutta hengenvaarallinen maksavaurio. Histologisia löydöksiä ovat olleet sinusoidien laajeneminen, maksan pelioosi, maksan veno-okklusiivinen tauti ja nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia. Atsatiopriinihoidon lopettaminen on joissakin tapauksissa johtanut maksan histologian korjautumiseen ja oireiden lievenemiseen joko ohimenevästi tai pysyvästi.

Iho ja ihonalainen kudokset

Monilla atsatiopriinihoitoa ja muita immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on kuvattu hiustenlähtöä. Tilanne on usein korjautunut itsestään, vaikka hoitoa on jatkettu.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyys, luonne ja vaikeusaste ovat lapsilla oletettavasti samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Atsatiopriinin yliannostuksen pääasiallisia oireita ovat selittämättömät infektiot, kurkun haavaumat, mustelmat ja verenvuoto. Nämä johtuvat luuydinlamasta, joka voi olla pahimmillaan 9–14 vuorokauden kuluttua. Oireet ilmaantuvat todennäköisemmin kroonisen yliannostuksen jälkeen kuin kerta-annoksen jälkeen. Yhden potilaan on raportoitu ottaneen 7,5 g:n kerta-annoksen atsatiopriinia suun kautta. Yliannoksen välittömät toksiset vaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, jonka jälkeen ilmeni lievää leukopeniaa ja lieviä poikkeamia maksan toiminnassa. Potilas toipui ilman komplikaatioita.

Hoito

Koska spesifistä antidoottia ei ole, verenkuvaa on seurattava tarkasti ja on ryhdyttävä yleisiin tukitoimiin sekä aloitettava asianmukaisesti verensiirto, jos tarpeen. Aktiiviset toimenpiteet (kuten lääkehilpen anto) eivät välttämättä tehoa atsatiopriinin yliannostukseen, paitsi jos ne voidaan aloittaa 60 minuutin kuluessa lääkkeen ottamisesta.

Jatkohoitoa annetaan kliinisen tarpeen tai mahdollisen kansallisen myrkytystietokeskuksen ohjeiden mukaisesti.

Dialyysin merkitystä atsatiopriiniyliannoksen ottaneiden potilaiden hoidossa ei tiedetä, mutta atsatiopriini on osittain dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntaajat, immunosuppressantit, muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX01

Vaikutusmekanismi

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) aihiolääke. 6-MP on inaktiivinen, mutta se vaikuttaa puriinin antagonistina, ja immunosuppressiota varten se vaatii soluunoton ja solunsisäisen anabolian tioguaaniinukleotideiksi (TGN). TGN:t ja muut metaboliitit (esim.

6-metyylimerkaptopuriiniribonukleotidit) estävät *de novo* -puriinisynteesin ja puriininukleotidien interkonversion. TGN:t myös liittyvät nukleiinihappoihin, mikä edistää lääkkeen immunosuppressiivisia vaikutuksia. Muu atsatiopriinin mahdollinen vaikutusmekanismi on monien nukleiinihapposynteesireittien esto, täten eräiden immuunivasteeseen osallistuvien solujen lisäkasvu estyisi.

Näiden vaikutusmekanismien vuoksi Imurelin terapeuttinen vaikutus saattaa olla havaittavissa vasta viikkoja tai kuukausia kestävä hoidon jälkeen.

Metyylinitroimidatsoliosan, joka on atsatiopriinin mutta ei 6-MP:n metaboliitti, aktiivisuutta ei ole määritetty tarkkaan. Verrattuna 6-MP:hen metyylinitroimidatsoliosa vaikuttaa kuitenkin muuttavan atsatiopriinin aktiivisuutta useissa järjestelmissä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu atsatiopriini imeytyy hyvin. Vaikka ruoan vaikutusta atsatiopriiniin ei ole tutkittu, 6-merkaptopuriinilla on tehty farmakokineettisiä tutkimuksia, jotka ovat atsatiopriinin suhteen oleellisia. Kun 6-merkaptopuriinia annettiin ruoan ja maidon kanssa, sen suhteellinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin noin 27 % pienempi kuin yön aikaisen paaston jälkeen annettuna. 6-merkaptopuriini ei ole maidossa stabiili ksantiinioksidaasin vuoksi (30 minuutin kuluessa hajoaa 30 %) (ks. kohta 4.2). Atsatiopriini voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjän mahaan, mutta potilaan pitää aina noudattaa samaa antotapaa. Annosta ei saa ottaa maidon tai maitotuotteiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Kun [³⁵S]-atsatiopriini otetaan suun kautta, radioaktiivisuus plasmassa on suurimmillaan 1–2 tunnissa ja hajoaa siten, että puoliintumisaika on 4–6 tuntia. Tämä ei ole itse atsatiopriinin puoliintumisajan estimaatti, vaan kuvastaa atsatiopriinin ja lääkkeen [³⁵S]-radioaktiivisuutta sisältävien metaboliittien eliminaatiota plasmasta. Atsatiopriinin nopean ja laajan metabolian seurauksena vain murto-osa plasmassa mitatusta radioaktiivisuudesta on metaboloitumatonta lääkettä. Tutkimuksissa, joissa atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin pitoisuus plasmassa määritettiin, kun atsatiopriini annettiin laskimoon, atsatiopriinin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi ($T_{1/2}$) plasmassa arvioitiin 6–28 minuuttia ja 6-merkaptopuriinin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi ($T_{1/2}$) plasmassa arvioitiin 38–114 minuuttia lääkkeen laskimoon antamisen jälkeen.

Atsatiopriini erittyy pääasiassa 6-tiovirtsaahappona virtsaan. Virtsaassa on havaittu vähäisenä eliminaatituoitteena myös 1-metyyli-4-nitro-5-tioimidatsolia. Tämä osoittaa, että pienestä määrästä atsatiopriinia saattaa katketa sidos S-atomin ja puriirenkaan välistä sen sijaan, että sidos katkeaisi yksinomaan nukleofiililyhyökkäyksen seurauksena nitroimidatsolirenkään 5-asetasta ja muuntuisi siten 6-merkaptopuriiniksi ja 1-metyyli-4-nitro-5-(S-glutationyyli)imidatsoliksi. Vain pieni osa annetusta atsatiopriiniannoksesta erittyy metaboloitumattomana aineena virtsaan.

Biotransformaatio

Tiopuriini-S-metyylitransferaasi (TPMT)

TPMT:n aktiivisuus on käänteisesti suhteessa veren punasolujen 6-merkaptopuriiniperäiseen tioguaaniinukleotidipitoisuuteen siten, että suurempi tioguaaniinukleotidipitoisuus aiheuttaa veren valkosolujen ja neutrofiilien määrän merkittävämpää vähenemistä. Henkilöille, joilla on TPMT-puutos, kehittyi hyvin suuri sytotoksinen tioguaaniinukleotidipitoisuus.

Potilaan alleelimuoto voidaan määrittää genotyypitesteauksella. Tällä hetkellä 3 alleelia (TPMT*2, TPMT*3A ja TPMT*3C) on todettavissa noin 95 %:lla potilaista, joilla on heikentynyt TPMT:n aktiivisuus. Noin 0,3 %:lla (1:300) potilaista on kaksi TPMT-geenin toimimatonta alleelia (homotsygoottinen puutos) ja vain vähän tai ei lainkaan havaittavissa olevaa entsyymitoimintaa. Noin 10 %:lla potilaista on yksi TPMT-geenin toimimaton alleeli (heterotsygoottinen), minkä seurauksena TPMT:n aktiivisuus on vähäistä tai kohtalaista, ja 90 %:lla henkilöistä TPMT:n aktiivisuus on normaali kahdella toimivalla alleelilla. Noin 2 %:n ryhmällä saattaa myös olla hyvin suuri TPMT:n aktiivisuus. Fenotyypitesteauksessa määritetään tiopuriinukleotidien pitoisuus tai TPMT:n aktiivisuus veren punasoluissa, ja myös siitä saatetaan saada hyödyllistä tietoa (ks. kohta 4.4).

Erietyiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat, ylipainoiset lapset

Yhdysvaltalaisessa kliinisessä tutkimuksessa 18 lasta (ikä 3–14 vuotta) jaettiin tasan kahteen ryhmään; pituus-painosuhte oli joko suurempi tai pienempi kuin 75. persentiili. Kullekin lapselle annettiin 6-merkaptopuriiniylläpitohoitoa, ja annos laskettiin kehon pinta-alan perusteella. 6-merkaptopuriinin keskimääräinen $AUC_{(0-\infty)}$ -arvo yli 75. persentiilin ryhmässä oli 2,4 kertaa pienempi kuin alle 75. persentiilin ryhmässä. Tämän vuoksi ylipainoisille lapsille saattaa olla tarpeen antaa annosasteikon suurimpia atsatiopriiniannoksia, ja tarkka hoitovasteen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ureemisten potilaiden ja munuaisensiirtopotilaiden välillä ei ole todettu atsatiopriinitutkimuksissa eroja 6-merkaptopuriinin farmakokinetikassa. Koska atsatiopriinin aktiivisista metaboliiteista on munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vain vähän tietoa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita (ks. kohta 4.2).

Atsatiopriini ja/tai sen metaboliitit eliminoituvat hemodialyysissä siten, että 8 tuntia kestävä dialyysi aikana eliminoituu noin 45 % radioaktiivisista metaboliiteista.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atsatiopriinitutkimuksessa oli kolme munuaisensiirtopotilasryhmää: potilaat, joilla ei ollut maksasairautta, potilaat, joilla oli maksan vajaatoimintaa (muttei kirroosia), ja potilaat, joilla oli maksan vajaatoimintaa ja kirroosi. Tutkimus osoitti, että jos potilaalla oli maksan vajaatoimintaa (muttei kirroosia), 6-merkaptopuriinialtistus oli 1,6 kertaa suurempi, ja jos potilaalla oli maksan vajaatoimintaa ja kirroosi, 6-merkaptopuriinialtistus oli 6 kertaa suurempi verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut maksasairautta. Tämän vuoksi maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen pienentämistä pitää harkita (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Atsatiopriini aiheutti annoksina 5–15 mg/kg/vrk tiineillä rotilla, hiirillä ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa organogeneesivaiheen aikana annettuna eriasteisia sikiöiden poikkeavuuksia. Kaniineilla teratogeenisuus oli ilmeistä annoksilla 10 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

25 mg: laktoosimonohydraatti 37 mg, maissitärkkelys, esigelatinoitu tärkkelys, steariinihappo, magnesiumstearaatti; kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli, väriaineet titaanidioksidi (E171), rautaoksidi (E172).

50 mg: laktoosimonohydraatti 74 mg, maissitärkkelys, steariinihappo, magnesiumstearaatti; kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä lämpötila ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

25 mg: 50 tabletin lämpötila ulkopakkauksessa

50 mg: 50 tabletin ja 100 tabletin lämpötila ulkopakkauksessa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Turvallinen käsittely

Päällystämättömiä atsatiopriinitabletteja käsittelevien terveydenhoidon ammattilaisten on noudatettava sytostaattien käsittelyä koskevia ohjeistoja paikallisten suositusten ja/tai määräysten mukaisesti.

Jos kalvopäällyste on ehjä, kalvopäällysteisten atsatiopriinitablettien käsittelyyn ei liity riskiä.

Kalvopäällysteisiä atsatiopriinitabletteja ei saa jakaa. Jos päällyste on ehjä, käsittely ei edellytä muita varotoimia.

Hävittäminen

Atsatiopriinitabletit on hävitettävä vaarallisten aineiden hävittämistä koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg tabl: 9809

50 mg tabl: 5204

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.11.88

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2006

50 mg:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.1.68

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IMUREL 25 mg filmdragerad tablett
IMUREL 50 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Azatioprin

Varje tablett innehåller 25 mg eller 50 mg azatioprin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 25 mg tablett innehåller 37 mg laktosmonohydrat.

Varje 50 mg tablett innehåller 74 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Orange, filmdragerad, rund, konvex tablett, märkt IM 2.

50 mg: Ljusgul, filmdragerad, rund, konvex tablett med brytskåra, märkt IM 5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Azatioprin används som en immunsuppressiv antimetabolit antingen ensamt eller oftare, i kombination med andra läkemedel (vanligen kortikosteroider) och ingrepp som påverkar immunförsvaret. De terapeutiska effekterna ses eventuellt först efter veckor eller månader och kan innefatta en steroidsparande effekt. Därmed reduceras toxiciteten i samband med höga doser och långvarig användning av kortikosteroider.

Azatioprin i kombination med kortikosteroider och/eller andra immunsuppressiva medel och ingrepp är avsett att förbättra överlevnaden av transplanterade organ, såsom njur-, hjärt- och levertransplantationer. Det minskar också behovet av kortikosteroider hos njurtransplanterade patienter.

Azatioprin är avsett för behandling av måttlig till svår inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) hos patienter som behöver behandling med kortikosteroider, patienter som inte tolererar behandling med kortikosteroider eller patienter vars sjukdom inte svarar på annan första linjens standardbehandling.

Azatioprin, antingen ensamt eller oftare i kombination med kortikosteroider och/eller andra läkemedel och ingrepp har gett klinisk effekt (vilket kan innefatta dosminskning eller utsättande av kortikosteroider) vid användning hos en andel patienter som lider av följande:

- svår reumatoid artrit
- SLE (systemisk lupus erythematosus)
- dermatomyosit och polymyosit
- autoimmun kronisk aktiv hepatit

- vanlig pemfigus (pemfigus vulgaris)
- polyarteritis nodosa
- autoimmun hemolytisk anemi
- kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Specialmedicinsk litteratur ska konsulteras för riktlinjer som baserar sig på klinisk erfarenhet vid specifika sjukdomar.

Populationer

Vuxna

Transplantationer

En dos upp till 5 mg/kg kroppsvikt per dag ges oralt under den första behandlingsdagen; dosen beror på den immunsuppressiva regimen.

Underhållsdosen kan vara mellan 1 och 4 mg/kg kroppsvikt per dag och ska justeras enligt kliniska behov och hematologisk tolerans.

På grund av risken för transplantatavstötning tyder data på att behandling med azatioprin ska fortsätta på obestämd tid även om endast låga doser behövs.

Övriga indikationer

Startdosen är vanligen 1–3 mg/kg kroppsvikt per dag och ska justeras, inom dessa gränser, beroende på kliniskt svar (som kanske ses först efter flera veckor eller månader) och hematologisk tolerans.

Då terapeutiskt svar ses ska man överväga att minska underhållsdosen till den lägsta nivån som räcker för att upprätthålla detta svar. Om ingen förbättring i patientens tillstånd sker inom tre månader ska man överväga att sätta ut azatioprin. För patienter med IBD ska en behandlingstid på åtminstone 12 månader dock övervägas och behandlingssvaret kanske inte ses kliniskt förrän efter tre till fyra månaders behandling.

Underhållsdoser som behövs kan variera från mindre än 1 mg/kg kroppsvikt per dag till 3 mg/kg kroppsvikt per dag beroende på sjukdomen som behandlas och patientens individuella svar, inklusive hematologisk tolerans.

Pediatrisk population

Transplantationer

Doseringen till barn är densamma som till vuxna (se avsnitt 4.2 Vuxna – Transplantationer).

Övriga indikationer

Doseringen till barn är densamma som till vuxna (se avsnitt 4.2 Vuxna – Övriga indikationer).

Överviktiga barn

Barn som betraktas som överviktiga kan behöva doser i den högre delen av dosintervallet och därför rekommenderas noggrann övervakning av svaret på behandlingen (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Erfarenhet av administrering av azatioprin till äldre patienter är begränsad. Även om tillgängliga data inte ger belägg för att förekomsten av biverkningar bland äldre patienter är högre än bland andra patientgrupper som behandlas med azatioprin rekommenderas det att njur- och leverfunktionen övervakas och att överväga dosreduktion vid nedsatt funktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom azatioprins farmakokinetik inte uttryckligen har studerats vid nedsatt njurfunktion, kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan orsaka långsammare eliminering av azatioprin och dess metaboliter ska man överväga att minska startdosen hos patienter

med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska övervakas för dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom azatioprins farmakokinetik inte uttryckligen har studerats vid nedsatt leverfunktion, kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt leverfunktion kan orsaka minskad eliminering av azatioprin och dess metaboliter ska man överväga att minska startdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna ska övervakas för dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med TPMT-brist

Patienter med ärftligt låg eller ingen tiopurin S-metyltransferas (TPMT)-aktivitet löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet vid konventionella doser av azatioprin och behöver i allmänhet väsentlig dosreduktion. Den optimala startdosen för patienter med homozygot brist har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.2).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist kan tolerera rekommenderade azatioprintoser, men vissa kan kräva dosreduktion. Geno- och fenotyptester av TPMT finns (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotypbestämning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med azatioprin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Interaktioner med andra läkemedel

När xantinoxidashämmare, såsom allopurinol, och azatioprin administreras samtidigt är det ytterst viktigt att endast 25 % av den normala dosen azatioprin ges, eftersom allopurinol minskar katabolismen av azatioprin (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

För oral användning.

Azatioprin kan tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Vissa patienter kan uppleva illamående i början av azatioprinbehandlingen. Illamåendet verkar lindras om tabletterna tas efter måltid. Administrering av azatioprintabletter direkt efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutisk effekt ska därför övervägas om tabletterna tas på detta sätt (se avsnitt 4.8).

Dosen ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). Azatioprin ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot azatioprin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid överkänslighet mot 6-merkaptopurin ska risk för överkänslighet mot azatioprin beaktas av förskrivaren.

4.4 Varningar och försiktighet

Immunisering med hjälp av ett levande vaccin kan potentiellt orsaka infektion hos immunkomprometterade patienter. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av ribavirin och azatioprin tillråds inte. Ribavirin kan minska effekten och öka toxiciteten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

Övervakning

Det finns potentiella risker vid användning av azatioprin. Det ska endast förskrivas om patienten kan övervakas på lämpligt sätt för toxiska effekter under hela behandlingen.

Särskild uppmärksamhet ska sättas på övervakning av hematologiskt svar och på att minska underhållsdosen till den minsta dos som krävs för kliniskt svar.

Under behandlingens åtta första veckor ska den fullständiga blodbilden, inklusive trombocyter, kontrolleras en gång per vecka eller oftare om högre doser används eller om svår njur- och/eller leversjukdom föreligger. Blodstatus kan kontrolleras mera sällan senare under behandlingen, men det rekommenderas att fullständig blodstatus kontrolleras månatligen, eller åtminstone i intervaller som inte är längre än tre månader.

Vid de första tecknen på en onormal nedgång i blodstatus ska behandlingen omedelbart avbrytas, eftersom leukocyter och trombocyter kan fortsätta att falla efter att behandlingen avbrutits.

Patienter som får azatioprin ska uppmanas att omedelbart meddela läkaren om de drabbas av tecken på infektion, oväntade blåmärken eller blödningar eller andra tecken på benmärgshämning. Benmärgshämning är reversibel om azatioprin sätts ut tillräckligt tidigt.

Azatioprin är hepatotoxiskt och leverfunktionstester ska övervakas regelbundet under behandling. Tätare övervakning kan vara tillrådligt hos patienter med redan existerande leversjukdom eller som får annan potentiellt hepatotoxisk behandling. Patienten ska instrueras att sätta ut azatioprin omedelbart vid tecken på gulsot.

Graviditetskolestas har rapporterats i några fall i samband med azatioprinbehandling (se avsnitt 4.6). Vid uppkomst av graviditetskolestas behöver en bedömning göras från fall till fall för att utvärdera läkemedlets nytta/riskprofil (potentiell utsättning/dosminskning).

Individer med en ärftlig brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) kan vara extra känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin och kan då snabbt utveckla benmärgshämning när behandlingen med azatioprin påbörjas. Denna effekt kan förstärkas vid samtidig användning av läkemedel som hämmar TPMT som till exempel olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundär leukemi och myelodysplasi har också rapporterats hos individer som behandlats med 6-merkaptopurin (azatioprins aktiva metabolit) i kombination med andra cytotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.8). Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter som löper risk för svår toxicitet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant. Azatioprindosen kan behöva sänkas när detta läkemedel kombineras med andra läkemedel vars primära eller sekundära toxicitet är myelosuppression (se avsnitt 4.5).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet, såsom tidig leukopeni och alopeci, efter behandling med tiopurin i vanliga doser. De kräver i allmänhet dosreduktion, särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variabilitet på cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

Överkänslighet

Patienter som tidigare misstänks ha fått en överkänslighetsreaktion av 6-merkaptopurin ska inte rekommenderas att använda dess prodrug azatioprin och vice versa, såvida inte patienten, med hjälp av allergologiskt test, har visats vara överkänslig mot läkemedlet som orsakat överkänslighetsreaktionen, och testats negativt för det andra läkemedlet.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av azatioprin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Sänkt dos ska övervägas hos dessa patienter och hematologiskt svar ska övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsade data indikerar att azatioprin inte är gynnsamt för patienter med brist på hypoxantinguandin-fosforibosyltransferas (Lesch-Nyhans syndrom). Mot bakgrund av den onormala metabolismen hos dessa patienter är behandling med azatioprin därför inte att rekommendera.

Mutagenicitet

Kromosomala avvikelser har visats hos både män och kvinnor som behandlats med azatioprin. Det är svårt att fastställa vilken roll azatioprin har för utvecklingen av dessa avvikelser.

Kromosomala avvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till azatioprinbehandlade patienter. Förutom i mycket sällsynta fall har några uppenbara fysiska avvikelser inte observerats hos barn till azatioprinbehandlade patienter (se avsnitt 4.6).

Azatioprin och långvägigt ultraviolett ljus har visat sig ha synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin mot en rad olika tillstånd.

Karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat azatioprin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa störningen.

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) ska därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, där dödsfall i vissa fall har rapporterats. En kombination av flera och samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Patienter som får flera immunsuppressiva medel riskerar att få en alltför kraftig immunsuppression och därför ska denna behandling hållas på lägsta effektiva nivå.

För patienter med ökad risk för hudcancer ska exponering för solljus och UV-ljus som vanligt begränsas och patienterna ska bära skyddande kläder och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Rapporter om hepatospleniskt T-cellslymfom har inkommit när azatioprin används ensamt eller i kombination med TNF-hämmare eller andra immunsuppressiva medel. Även om de flesta rapporterade fall skedde i populationen med IBD, har det även funnits rapporterade fall utanför denna population (se avsnitt 4.8).

Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med autoimmuna sjukdomar, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och det kan potentiellt finnas en ökad mottaglighet för utveckling av sjukdomen när azatioprin används. Om MAS inträffar, eller misstänks, ska utvärdering och behandling inledas så tidigt som möjligt, och behandling med azatioprin avbrytas. Läkare ska vara uppmärksamma på symtom på infektion såsom EBV och cytomegalovirus (CMV), eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS.

Metabolism och malnutrition

Administrering av purinaloger, azatioprin och merkaptopurin, kan interferera med niacinreaktionsvägen och potentiellt leda till niacinbrist (pellagra). Enstaka fall har rapporterats vid användning av azatioprin, särskilt hos patienter med IBD (Crohns sjukdom, ulcerös kolit). Diagnos av

pellagra ska övervägas hos en patient som presenterar med lokaliserat, pigmenterat utslag (dermatit); gastroenterit (diarré); eller neurologiska bortfallssymtom, inklusive nedsatt kognitiv funktion (demens). Lämplig medicinsk vård med tillskott av niacin/nikotinamid måste initieras och dosminskning eller utsättning av azatioprin måste övervägas.

Virusinfektion med varicella zoster (se avsnitt 4.8)

Infektioner med *varicella zoster*-virus (VZV; vattkoppor och herpes zoster) kan bli svåra under behandling med immunsuppressiva medel. Försiktighet ska iakttas, framför allt med hänsyn till följande:

Innan behandling med immunsuppressivt läkemedel påbörjas ska förskrivaren kontrollera om patienten tidigare har haft VZV. Serologiskt test kan vara användbart för att avgöra tidigare exponering. Patienter som tidigare inte har varit exponerade ska undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller herpes zoster. Om patienten exponerats för VZV ska noggranna försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika att patienten utvecklar vattkoppor eller herpes zoster. Passiv immunisering med *varicella-zoster* immunglobulin kan behöva övervägas.

Om patienten infekterats med VZV ska lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan inkludera antiviral behandling och understödande vård.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infektion orsakad av JC-virus, har rapporterats hos patienter som står på behandling med azatioprin tillsammans med andra immunsuppressiva medel. Immunsuppressiv behandling ska sättas ut vid första tecken eller symtom som tyder på PML och lämplig utvärdering ska företas för att ställa diagnos (se avsnitt 4.8).

Hepatit B (se avsnitt 4.8)

Bärare av hepatit B (definieras som patienter som är positiva för hepatit B-ytantigen [HBsAg] i över 6 månader) eller patienter med dokumenterad tidigare HBV-infektion som får immunsuppressiva medel har risk för reaktivering av HBV-replikation med asymtomatisk ökning av nivåerna av HBV DNA och ALAT i serum. Profylaktisk behandling med orala anti-HBV-medel enligt lokala riktlinjer kan övervägas.

Neuromuskulära blockerare

Särskild försiktighet är nödvändig när azatioprin ges samtidigt med neuromuskulära blockerare som atrakurium, rokuronium, cisatracurium eller suxametonium (annat namn succinylkolin) (se avsnitt 4.5). Före kirurgiska ingrepp ska anestesiloger kontrollera om deras patienter behandlas med azatioprin.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mat, mjölk och mjölkprodukter

Administrering av azatioprin med mat kan minska den systemiska exponeringen något, men det är osannolikt att detta skulle ha klinisk betydelse (se avsnitt 4.8). Azatioprin kan därför tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Dosen ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter eftersom dessa innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar 6-merkaptopurin och därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vacciner

Azatioprins immunsuppressiva aktivitet kan orsaka en avvikande och potentiellt skadlig reaktion mot levande vacciner. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.4).

Ett försämrat svar på inaktiverade vacciner är troligt och ett sådant svar har observerats för hepatit B-vaccin hos patienter som behandlats med en kombination av azatioprin och kortikosteroider.

En mindre klinisk studie har indikerat att normala terapeutiska doser av azatioprin inte har någon negativ inverkan på svaret på polyvalent pneumokockvaccin, uttryckt som medelkoncentration av specifika antikapsulära antikroppar.

Effekt av samtidig läkemedelsbehandling på azatioprin

Ribavirin

Ribavirin hämmar enzymet inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH), vilket leder till en lägre produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Svår myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av azatioprin och ribavirin. Samtidig administrering är därför inte tillräddig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt 4.4)

Om möjligt ska samtidig behandling med cytostatika eller läkemedel som kan ha en myelosuppressiv effekt, såsom penicillamin, undvikas. Det finns motstridiga kliniska rapporter om interaktioner mellan azatioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som resulterar i allvarliga hematologiska avvikelser.

Det finns fallrapporter som tyder på att hematologiska avvikelser kan utvecklas vid samtidig administrering av azatioprin och ACE-hämmare.

Det har antytts att cimetidin och indometacin har myelosuppressiva effekter som kan förstärkas av samtidig administrering av azatioprin.

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och andra xantinoxidashämmare

Xantinoxidas hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket resulterar i minskad konvertering av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra.

När allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt som 6-merkaptopurin eller azatioprin ska dosen 6-merkaptopurin och azatioprin minskas till 25 % av den ursprungliga dosen (se avsnitt 4.2).

Baserat på icke-kliniska data kan andra xantinoxidashämmare, däribland febuxostat, förlänga aktiviteten för azatioprin vilket kan leda till förstärkt benmärgssuppression. Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom det saknas tillräckliga data för att fastställa en adekvat dosreduktion av azatioprin.

Aminosalicylater

In vitro- och *in vivo*-studier visar att aminosalicylatderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Därför ska man överväga att ge lägre doser azatioprin vid samtidig administrering av aminosalicylatderivat (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m² oralt) ökade 6-merkaptopurins AUC med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade 6-merkaptopurins AUC med 69 respektive 93 %.

Infliximab

En interaktion mellan azatioprin och infliximab har observerats. Patienter som fortgående fick azatioprin upplevde en övergående ökning av nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskning av genomsnittligt antal leukocyter under de första veckorna efter påbörjad infusionsbehandling med infliximab. Antalet återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

Neuromuskulära blockerare

Det finns klinisk evidens för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelavslappande medel. Experimentella data bekräftar att azatioprin upphäver den

neuromuskulära blockaden som framkallas av icke-depolariserande medel och visar att azatioprin förstärker den neuromuskulära blockad som framkallas av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

Antikoagulanter

Inhibering av den antikoagulativa effekten av warfarin och acenokumarin har rapporterats vid samtidig administrering med azatioprin. Därför kan högre doser av antikoagulanter behövas. Det rekommenderas att koagulationstest övervakas noggrant när antikoagulanter administreras samtidigt med azatioprin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Avsevärd transplacental och transamniotisk överföring av azatioprin och dess metaboliter från mor till foster har påvisats.

Azatioprinbehandling ska inte ges till patienter som är gravida eller kan tänkas bli gravida inom en snar framtid utan att noggrant väga risker mot fördelar.

Belägg för teratogena effekter av azatioprin hos människa är tvetydiga. Som med all cytotoxisk kemoterapi ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna får azatioprin.

Mutagenicitet

Kromosomala avvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlats med Imurel. Förutom i mycket sällsynta fall har några uppenbara fysiska avvikelser inte observerats hos barn till patienter som behandlats med Imurel.

Azatioprin och långvågigt ultraviolett ljus har visat sig ha synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin mot en rad olika tillstånd (se avsnitt 4.4).

Det finns rapporter om för tidig födsel och låg födelsevikt efter att modern exponerats för azatioprin, särskilt i kombination med kortikosteroider. Det finns även rapporter om spontan abort efter att antingen modern eller fadern exponerats.

Leukopeni och/eller trombocytopeni har rapporterats hos en andel nyfödda vilkas mödrar behandlats med azatioprin under hela graviditeten. Extra uppmärksamhet beträffande hematologisk monitorering rekommenderas vid behandling under graviditet.

Graviditetskolestas har rapporterats i några fall i samband med azatioprinbehandling. Tidig diagnos och utsättning av azatioprin kan minimera påverkan på fostret. En noggrann bedömning av nyttan för modern och påverkan på fostret behöver emellertid utföras om graviditetskolestas skulle bekräftas (se avsnitt 4.4).

Amning

6-merkaptopurin har påvisats i råmjölk och bröstmjolk hos kvinnor som behandlats med azatioprin. Tillgängliga data visar att mängden som utsöndras i bröstmjolk är låg. På basen av den begränsade mängden tillgängliga data anses risken för det nyfödda barnet/spädbarnet vara osannolik men kan inte uteslutas.

Det rekommenderas att kvinnor som får azatioprin undviker att amma såvida inte fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Om beslutet att amma tas ska det ammade spädbarnet noggrant övervakas för tecken på immunsuppression, leukopeni, trombocytopeni, hepatotoxicitet, pankreatit eller andra symtom på exponering för 6-merkaptopurin eftersom 6-merkaptopurin är ett starkt immunsuppressivt medel.

Fertilitet

Den specifika effekten av behandling med azatioprin på fertilitet hos människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det saknas data om effekterna av azatioprin på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutspås från azatioprins farmakologiska egenskaper.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvenser för biverkningar. Biverkningarnas incidens kan variera beroende på indikation.

De viktigaste biverkningarna innefattar benmärgshämning, vanligen uttryckt som leukopeni, trombocytopeni eller anemi; virus-, svamp- och bakterieinfektioner; livshotande leverskada; överkänslighet, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Tabell över biverkningar

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|---------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Mycket vanliga | Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos transplanterade patienter som får azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel |
| | Mindre vanliga | Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos andra patientpopulationer |
| | Mycket sällsynta | Fall av JC-virus-förknippad PML har rapporterats efter användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4) |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | Sällsynta | Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi), livmodershalscancer <i>in situ</i> , akut myeloisk leukemi och myelodysplasi (se avsnitt 4.4) |
| | Ingen känd frekvens | Hepatospleniskt T-cellslymfom (se avsnitt 4.4) |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga | Benmärgshämning, leukopeni |
| | Vanliga | Trombocytopeni |
| | Mindre vanliga | Anemi |

| | | |
|---|---------------------|---|
| | Sällsynta | Agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, erytroid hypoplasi |
| Immunsystemet | Mindre vanliga | Överkänslighet |
| | Mycket sällsynta | Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys |
| Metabolism och nutrition | Ingen känd frekvens | Pellagra (se avsnitt 4.4) |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Mycket sällsynta | Reversibel pneumonit |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Illamående |
| | Mindre vanliga | Pankreatit |
| | Mycket sällsynta | Kolit, divertikulit och tarmperforation har rapporterats hos transplanterade patienter, svår diarré i populationen med inflammatorisk tarmsjukdom |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga | Gallstas och graviditetskolestas |
| | Sällsynta | Livshotande leverskada |
| Undersökningar | Mindre vanliga | Onormala leverfunktionstest |
| Hud och subkutan vävnad | Sällsynta | Alopeci |
| | Ingen känd frekvens | Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos), ljusöverkänslighet |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

Patienter som får azatioprin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, särskilt kortikosteroider, har visat ökad känslighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive svåra eller avvikande infektioner, och reaktivering av VZV, hepatit B och andra infektiösa ämnen (se avsnitt 4.4).

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Det har förekommit sällsynta rapporter om akut myeloisk leukemi och myelodysplasi (vissa i samband med kromosomavvikelser).

Blodet och lymfsystemet

Azatioprin kan ha samband med en dosrelaterad, vanligtvis reversibel, benmärgsfunktionsnedsättning som framför allt yttrar sig som leukopeni men ibland även som anemi och trombocytopeni, samt i sällsynta fall som agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi. Dessa tillstånd inträffar särskilt hos patienter som är predisponerade för myelotoxicitet, såsom patienter med TPMT-brist och njur- eller leverfunktionsnedsättning, samt hos patienter som inte sänkt dosen av azatioprin vid samtidig allopurinolbehandling.

Reversibel, dosrelaterad ökning av den genomsnittliga korpuskulärvolymer och halten hemoglobin i röda blodkroppar har inträffat i samband med azatioprinbehandling. Megaloblastiska benmärgsförändringar har också observerats men svår megaloblastisk anemi och erytroid hypoplasi är sällsynta.

Immunsystemet

Flera olika kliniska syndrom som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet har beskrivits i enstaka fall efter administrering av azatioprintabletter och -injektion. Kliniska tecken

innefattar allmän sjukdomskänsla, yrsel, illamående, kräkning, diarré, feber, frossa, exantem, utslag, knölos, vaskulit, myalgi, artralgi, hypotension, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och gallstas (se Lever och gallvägar).

I många fall har förnyad exponering bekräftat samband med azatioprin.

Omedelbart utsättande av azatioprin och insättning av cirkulationsstödande behandling har lett till tillfrisknande i de flesta fall.

Andra uttalade underliggande sjukdomar har bidragit till de mycket sällsynta dödsfall som rapporterats. Efter överkänslighetsreaktioner mot azatioprintabletter eller -injektion ska behovet för fortsatt behandling noggrant utvärderas individuellt.

Magtarmkanalen

Vissa patienter kan uppleva illamående i början av behandlingen med azatioprin. Illamåendet verkar lindras om tabletterna tas efter måltid. Administrering av azatioprintabletter efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutiska effekter ska därför övervägas om tabletterna tas på detta sätt (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2). Allvarliga komplikationer inkluderande kolit, divertikulit och tarmperforation har beskrivits hos transplanterade patienter som får immunsuppressiv behandling. Etiologin är dock inte helt klarlagd och högdos kortikosteroider kan ha betydelse. Svår diarré, som återkommer vid återinsättning, har rapporterats hos patienter som behandlas med azatioprin mot inflammatorisk tarmsjukdom. Risken för att förvärrade symtom kan kopplas till läkemedlet ska beaktas vid behandling av sådana patienter.

Pankreatit har rapporterats hos en liten andel patienter som behandlas med azatioprin, framför allt njurtransplanterade och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

Lever och gallvägar

Gallstas och försämring av leverfunktionen har i några fall rapporterats i samband med behandling med azatioprin, men är vanligtvis reversibelt vid utsättande av behandling. Detta kan ha samband med symtom på en överkänslighetsreaktion (se Immunsystemet).

Sällsynt men livshotande hepatisk skada har beskrivits i samband med kronisk administrering av azatioprin framför allt till transplanterade patienter. Histologiska fynd innefattar sinusoidal dilation, peliosis hepatitis, hepatisk venös ocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. Utsättande av azatioprin har hos vissa patienter resulterat i tillfällig eller permanent förbättring av leverhistologi och symtom.

Hud och subkutan vävnad

Håravfall har beskrivits i många fall för patienter som fått azatioprin och andra immunsuppressiva läkemedel. I många fall inträdde en spontan förbättring trots att behandlingen fortsatte.

Pediatrisk population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad förväntas vara likadana hos barn som hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Symtom

Öförklarlig infektion, ulceration i halsen, blåmärken och blödningar är de huvudsakliga tecknen på överdosering med azatioprin och beror på benmärgsdepression som är maximal efter 9–14 dagar. Det är mer troligt att dessa tecken visar sig efter kronisk överdosering än efter en enstaka akut överdos. Det finns en rapport om en patient som efter oralt intag av enkeldos om 7,5 gram azatioprin drabbades av illamående, kräkningar och diarré, följt av mild leukopeni och lätta störningar av leverfunktionen. Patienten tillfrisknade utan komplikationer.

Behandling

Då det inte finns någon specifik antidot ska blodbilden noga övervakas och allmänna stödåtgärder, tillsammans med lämplig blodtransfusion, sättas in om nödvändigt. Aktiva åtgärder (såsom användning av aktivt kol) är eventuellt inte effektivt vid azatioprinöverdos, om proceduren inte kan inledas inom 60 minuter från intaget.

Fortsatt behandling ska ske enligt kliniskt behov eller enligt rekommendationer från den lokala giftinformationscentralen om sådan finns.

Det är inte känt om dialys är till nytta för patienter som tagit en överdos av azatioprin, dock är azatioprin delvis dialysbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: tumörer och rubbningar i immunsystemet, immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX01

Verkningsmekanism

Azatioprin är en prodrug till 6-merkaptopurin (6-MP). 6-MP är inaktiv men fungerar som en purinantagonist och kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN:er) för att ge immunsuppression. TGN:er och andra metaboliter (t.ex. 6-metylmerkaptopurinribonukleotider) hämmar *de novo* purinsyntes och purinnukleotidinterkonversioner. TGN:erna inkorporeras också i nukleinsyror, vilket bidrar till läkemedlets immunsuppressiva effekter. En annan möjlig verkningsmekanism för azatioprin är hämning av flera rutter i syntesen av nukleinsyror, vilket förhindrar ytterligare tillväxt av vissa celler som deltar i immunförsvaret.

På grund av dessa verkningsmekanismer ses den terapeutiska effekten av Imurel eventuellt först efter veckor eller månader.

Aktiviteten hos metylnitroimidazoldelen (en metabolit till azatioprin, men inte till 6-MP) är inte helt fastställd. Jämfört med 6-MP verkar den emellertid modifiera azatioprins aktivitet i flera system.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Azatioprin absorberas väl efter oral administrering. Även om inga studier om effekterna av föda har gjorts med azatioprin, har farmakokinetiska studier som är relevanta för azatioprin utförts med 6-

merkaptopurin. Den genomsnittliga relativa biotillgängligheten av 6-merkaptopurin var cirka 27 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk, jämfört med efter en natts fasta. 6-merkaptopurin är inte stabil i mjölk på grund av närvaron av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se avsnitt 4.2). Azatioprin kan tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Dosen ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.2).

Efter oral administrering av [³⁵S]-azatioprin uppmättes maximal radioaktivitet i plasma efter 1–2 timmar. Elimineringens halveringstid är 4–6 timmar. Denna tid är inte en uppskattning av azatioprins halveringstid, utan återspeglar elimineringen av azatioprin och läkemedelsmetaboliterna som innehåller [³⁵S] från plasma. Som följd av azatioprins snabba och omfattande metabolism består endast en bråkdel av den radioaktivitet som mäts i plasma av ometaboliserat läkemedel. Studier i vilka plasmakoncentrationen av azatioprin och 6-merkaptopurin har bestämts efter intravenös administrering av azatioprin, har uppskattat den genomsnittliga plasmahalveringstiden ($t_{1/2}$) för azatioprin till 6–28 minuter och den genomsnittliga plasmahalveringstiden ($t_{1/2}$) för 6-merkaptopurin till 38–114 minuter efter intravenös administrering.

Azatioprin utsöndras huvudsakligen som 6-tiourinsyra i urinen. 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol har också setts i urinen som en mindre utsöndringsprodukt. Detta indikerar att istället för att enbart spjälkas via nukleofil attack vid position 5 i nitroimidazolringen för att skapa 6-merkaptopurin och 1-metyl-4-nitro-5-(S-glutationyl)imidazol spjälks en liten del av azatioprin mellan S-atomen och purinringen. Endast en liten andel av den administrerade azatioprindosen utsöndras ometaboliserad i urinen.

Metabolism

Tiopurin S-metyl-transferas (TPMT)

TPMT-aktiviteten är omvänt relaterad till 6-merkaptopurin-deriverad tioguaninnukleotidkoncentration i röda blodkroppar, där högre koncentrationer av tioguaninnukleotid resulterar i större sänkningar av nivåerna av vita blodkroppar och neutrofiler. Individer med TPMT-brist utvecklar mycket höga koncentrationer av cytotoxisk tioguaninnukleotid.

Genotyptestning kan bestämma patientens allelmönster. För tillfället står 3 alleler, TPMT*2, TPMT*3A och TPMT*3C, för cirka 95 % av individerna med nedsatta nivåer av TPMT-aktivitet. Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har två alleler av TPMT-genen som inte fungerar (homozygot brist) och har liten eller ingen detekterbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har en TPMT-allel som inte fungerar (heterozygot) vilket leder till låg eller intermediär TPMT-aktivitet och 90 % av alla individer har normal TPMT-aktivitet med två funktionella alleler. Det kan också finnas en grupp på cirka 2 % som har mycket hög TPMT-aktivitet. Fenotyptestning bestämmer nivån av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i röda blodkroppar och kan också ge nyttig information (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientpopulationer

Pediatrik population - Överviktiga barn

I en klinisk studie i USA delades 18 barn (3 till 14 år gamla) in i två lika stora grupper, antingen med en vikt:längd-kvot över eller under 75:e percentilen. Varje barn stod på underhållsbehandling med 6-merkaptopurin och dosen var beräknad baserat på deras kroppsytta. Medel-AUC_(0-∞) för 6-merkaptopurin i gruppen över 75:e percentilen var 2,4 gånger lägre än den för gruppen under 75:e percentilen. Barn som anses vara överviktiga kan därför kräva azatioprindoser i den övre delen av dosintervallet och noggrann övervakning av svaret på behandlingen rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier med azatioprin har inte visat någon skillnad i 6-merkaptopurins farmakokinetik hos uremiska patienter jämfört med hos njurtransplanterade patienter. Då lite är känt om aktiva azatioprinmetaboliter vid nedsatt njurfunktion ska man överväga att sänka dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Azatioprin och/eller dess metaboliter elimineras genom hemodialys, med cirka 45 % eliminering av radioaktiva metaboliter under en dialys på 8 timmar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En studie med azatioprin utfördes i tre grupper med njurtransplanterade patienter: de utan leversjukdom, de med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och de med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien visade att 6-merkaptopurinexponeringen var 1,6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion och cirros, jämfört med hos patienter utan leversjukdom. Därför ska man överväga att sänka dosen hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

Studier på dräktiga råttor, möss och kaniner som fick azatioprin i doser från 5 till 15 mg/kg kroppsvikt per dag under organogenesen har visat varierande grader av fostermissbildningar. Teratogenicitet var uppenbart hos kaniner vid 10 mg/kg kroppsvikt per dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

25 mg: laktosmonohydrat 37 mg, majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, stearinsyra, magnesiumstearat; filmdragering: hypromellos, makrogol, färgämnen titandioxid (E171), järnoxid (E172).

50 mg: laktosmonohydrat 74 mg, majsstärkelse, stearinsyra, magnesiumstearat; filmdragering: hypromellos, makrogol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg: blisterförpackning med 50 tabletter

50 mg: blisterförpackningar med 50 och 100 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Säker hantering

Vårdpersonal som hanterar odragerade azatioprintabletter ska följa riktlinjer för hantering av cytostatika i enlighet med lokala rekommendationer och/eller föreskrifter.

Förutsatt att filmdrageringen är intakt föreligger ingen risk vid hantering av filmdragerade azatioprintabletter.

Filmdragerade azatioprintabletter får inte delas. Förutsatt att drageringen är intakt krävs inga andra försiktighetsåtgärder.

Kassering

Azatioprintabletter ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter för destruktion av farliga ämnen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg tabl: 9809
50 mg tabl: 5204

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mg:
Datum för det första godkännandet: 9.11.88
Datum för den senaste förnyelsen: 14.8.2006

50 mg:
Datum för det första godkännandet: 31.1.68
Datum för den senaste förnyelsen: 14.8.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2023