

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 keskivaikean 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 terapeuttinen 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.

Yliherkkyuden 6-merkaptopuriinille pitää varoittaa lääkkeen määrääjää mahdollisesta yliherkkydestä 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.

Jos käytetään suuria annoksia tai jos potilaalla on vaikea munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriö, täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien trombosyytit, on tutkittava ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana viikoittain tai tiheämmin. Verenkuvan määrityksiä 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.

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 tunnistanee 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 atsatiopriinin 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.

Mutageenisuus

Sekä mies- että naispotilailla, jotka ovat saaneet atsatiopriinia, on todettu kromosomipoikkeamia. Atsatiopriinin 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 ihosyöpien (melanooma ja ei-melanootin 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.

Atsatiopriinin käytössä yksinään tai yhdessä TNF:n estäjien tai muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa on raportoitu hepatospleenistä T-solulymfoomia. Suurin osa raportoiduista 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 autoimmuunisairauksia, etenkin tulehduksellista suolistosairautta (IBD:tä) sairastaville potilaille. Alttius sairauden kehittymiselle saattaa lisääntyä atsatiopriinin 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.

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 määrääjän 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 infektio, 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, sisatrakuurin tai suksametonin (kutsutaan myös suksinyylikoliiniksi) 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 laktaasinpuutos 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 tapausselostukset 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-tiinosiinihapon muuntuminen biologisesti inaktiiviseksi 6-tiovirtahapoksi 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 aminosalisylaattijohdannaisia, 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.

Hermoston lihaskiintymisen salpaajat

Atsatiopriinin nondepolarisoivia lihasrelaksantteja 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

Hedelmällisyys

Atsatiopriinihoidon spesifistä vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta.

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, riittävä ehkäisyä on kehotettava 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.

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.

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, punasolujen kehittymättömyys
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Hyvin harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

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
	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, pansytopeniana 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 atsatiopriiniansiosta 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 -injektoiden annon jälkeen on toisinaan kuvattu monenlaisia kliinisiä oireyhtymiä, jotka ilmenevät idiosynkraattisina yliherkkyysoireyhtyminä. Näiden kliinisiä piirteitä ovat yleinen huonovointisuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, vilunpuistatukset, eksanteema, ihottuma, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky, hypotensio, munuaisten toimintahäiriö, maksan toimintahäiriö ja kolestaasi (ks. Maksa ja 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 yliherkkyyksireaktion 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 vaikeasteista ripulia, joka on uusiutunut, kun potilas on altistettu uudelleen atsatiopriinille. On pidettävä mielessä, että oireiden paheneminen saattaa tällä potilasryhmällä liittyä lääkevalmisteeseen.

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

Maksa ja sappi

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

Atsatiopriinin pitkäaikaisen käytön yhteydessä on lähinnä elinsiirtopotilailla kuvattu harvinainen, 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 ammattilaisia 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 lääkehiilen 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 muuntajat, 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-metyylimekaptopuriiniribonukleotidit) estävät *de novo* -puriinisynteesin ja puriininukleotidien interkonversion. TGN:t yhdistyvät myös nukleiinihapoiksi, 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.

6-MP:n lisäksi atsatiopriinilla on toinen metaboliitti metyylnitroimidatsoliosa, jonka vaikutusta ei ole määritetty tarkkaan. Sillä vaikuttaa kuitenkin olevan 6-MP:n kaltainen atsatiopriinin vaikutusta muokkaava vaikutus 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. Virtsaissa on havaittu vähäisenä eliminaatiotuotteena myös 1-metyyli-4-nitro-5-tioimidatsolia. Tämä osoittaa, että pienestä määrästä atsatiopriinia saattaa katketa sidos S-atomin ja puriinirenkkaan välistä sen sijaan, että sidos katkeaisi yksinomaan nukleofilihyökkäyksen seurauksena nitroimidatsolirenkkaan 5-asemasta 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 tioguaniinukleotidipitoisuuteen siten, että suurempi tioguaniinukleotidipitoisuus aiheuttaa veren valkosolujen ja neutrofiilien määrän merkittävämpää vähenemistä. Henkilöille, joilla on TPMT-puutos, kehittyy hyvin suuri sytotoksinen tioguaniinukleotidipitoisuus.

Potilaan alleelimuoto voidaan määrittää genotyypitestauksella. 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. Fenotyypitestauksessa määritetään tiopuriinukleotidien tai TPMT:n aktiivisuus veren punasoluissa, ja myös siitä saatetaan saada hyödyllistä tietoa (ks. kohta 4.4).

Erietyiset potilasryhmät

Pediatriiset 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–∞)-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 farmakokinetiikassa. 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 dialyysin 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 lämpösuojattu ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

25 mg: 50 tabletin lämpösuojattu pakkaus

50 mg: 50 tabletin ja 100 tabletin lämpösuojatut pakkaukset

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Turvallinen käsittely

Päälystämättömiä 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

18.03.2020