

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azathioprin Actavis 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää atsatiopriinia 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen, kalvopäällystetty, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on merkinnät ”AZA” ja ”50. Tabletin toisella puolella on jakoura ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atsatiopriini on tarkoitettu yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa elinsiirteen hylkimisreaktioiden estoon potilailla, jotka ovat saaneet allogeenisen munuais-, maksa-, sydän-, keuhko- tai haimasiirteen. Atsatiopriinia käytetään yleensä immunosuppressiivisissa hoito-ohjelmissa täydentämässä muilla immunosuppressiivisilla aineilla annettavaa perushoitoa (perusimmunosuppressiota).

Atsatiopriinia käytetään vaikeissa systeemisen lupus erythematosuksen tapauksissa potilailla, jotka eivät siedä steroideja tai jotka ovat riippuvaisia steroideista ja joiden hoitovaste on riittämätön huolimatta hoidosta suurilla steroidiannoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Azathioprin Actavis kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta. Tabletin kanssa tulee nauttia vähintään lasillinen (200 ml) nestettä. Azathioprin Actavis kalvopäällysteiset tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä.

Tabletin puolittamista tulee välttää, ellei se ole tarpeen hoidon asteittaisessa lopettamisessa. Jos tabletti täytyy puolittaa, tablettipölyn tai puolituskohdan ihokosketusta sekä tablettipölyn hengittämistä tulee välttää.

Elinsiirto

Immunosuppressiivisesta hoito-ohjelmasta riippuen kyllästysannos on yleensä enintään 5 mg/kg/vrk suun kautta. Ylläpitoannos saattaa vaihdella 1 - 4 mg/kg/vrk, ja se tulee säätää kliinisen vasteen ja hematologisen toleranssin mukaisesti. Siirrettävän elimen eloonjäynnin ja toiminnan edistämiseksi atsatiopriinia annetaan usein yhdessä kortikosteroidien kanssa. Useita vuosia kestäneen atsatiopriinihoidon keskeyttämiseen liittyy suuri siirteen hylkimisreaktion riski.

Systeeminen lupus erythematosus

Aloitusannos on yleensä 1 - 3 mg/kg/vrk, ja se tulee säätää kliinisen vasteen (joka ei välttämättä ilmene selvästi viikkojen tai kuukausienkaan kuluttua) ja hematologisen toleranssin mukaisesti. Ylläpitoannos on yleensä 2 - 2,5 mg/kg/vrk, ja se tulee säätää kliinisen vasteen ja hematologisen toleranssin mukaisesti. Kliininen vaste on odotettavissa muutaman päivän tai viikon kuluttua atsatiopriinihoidon aloittamisesta. Jos kliinistä vaikutusta ei saavuteta kolmen kuukauden kuluessa, hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Muutoin hoitoa voidaan jatkaa pitkäkestoisena, jos lääke on siedetty. Koska hoidolla saattaa olla viivästynyt vaikutus, on tärkeää säätää annosta viipymättä, mikäli ilmaantuu leukosyyttiarvojen äkillistä laskua tai muita myelosuppression merkkejä.

Potilaat, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten ja/tai lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, annoksen tulisi olla normaalin annosvälin alapäästä. Atsatiopriinia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. (Katso kohta 4.3).

Lapset ja nuoret

Atsatiopriinin käyttöä systeemisen lupus erythematosuksen hoidossa (alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla) ei voida suositella, koska tietoa ei ole riittävästi saatavilla.

Muissa käyttöaiheissa annetut annossuositukset koskevat sekä lapsia ja nuoria että aikuisia.

Vanhukset

Spesifistä tietoa atsatiopriinin siedettävyydestä vanhuksilla ei ole. Vanhuksille suositellaan annosta, joka on normaalin annosvälin alapäästä (verenkuvan kontrollointi, ks. kohta 4.4).

Kun allopurinolia, oksipurinolia tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, atsatiopriinin annos tulee laskea neljäsosaan alkuperäisestä annoksesta (katso kohdat 4.4 ja 4.5).

Terapeuttisen vaikutuksen saavuttaminen voi viedä viikkoja tai kuukausia.

Valmistetta voidaan antaa pitkäaikaishoitona, jos potilas sietää sitä.

Atsatiopriinihoito tulee lopettaa aina asteittain huolellisen tarkkailun alaisuudessa.

Atsatiopriinihoidon aloituksesta ja jatkohoidosta vastaavalla lääkäriä tulee olla laaja kokemus immunosuppressiivisesta hoidosta. Atsatiopriinia saa määrätä potilaalle ainoastaan, jos toksisten vaikutusten seuranta voidaan järjestää koko hoitojakson ajan.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys atsatiopriinille, 6-merkaptopuriinille (atsatiopriinin metaboliitti) tai apuaineille
- vaikeat infektiot
- voimakkaasti heikentynyt maksan tai luuytimen toiminta
- haimatulehdus
- elävä rokote, etenkin BCG-, isorokko- tai keltakuumerokote
- raskaus, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin mahdolliset haitat (katso kohta 4.6)
- imetys (katso kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalvopäällysteisten atsatiopriinitablettien käyttöön saattaa liittyä vaaroja, minkä vuoksi niitä ei pidä määrätä, jos potilasta ei voida seurata riittävästi toksisten vaikutusten osalta koko lääkehoidon ajan. Ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana on määritettävä täydellinen verenkuva, mukaan lukien verihiutaleiden määrä, vähintään kerran viikossa. Verenkuva on määritettävä useammin:

- jos käytetään suuria annoksia
- iäkkäillä potilailla
- jos munuaisten toiminta on heikentynyt
- jos maksan toiminta on lievästi tai keskivaikeasti heikentynyt (katso myös kohdat 4.2 ja 5.2)
- jos luuytimen toiminta on lievästi tai keskivaikeasti heikentynyt (katso myös kohta 4.2)
- potilailla, joilla on hypersplenismi.

Verenkuvan määrittämistiheyttä voidaan vähentää 8 viikon jälkeen. Suosituksen mukaan täydellinen verenkuva on määritettävä kerran kuukaudessa tai vähintään 3 kuukauden välein.

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan lääkärille välittömästi kurkun haavaumista, kuumeesta, infektiosta, mustelmista, verenvuodoista tai muista myelosuppression merkeistä.

Maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti erityisesti potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Verenkuvan huolellinen seuranta on tarpeen, jos atsatiopriinia annetaan yhdessä seuraavien lääkeaineiden kanssa:

- allopurinoli, oksipurinoli tai tiopurinoli (katso kohdat 4.2 ja 4.5)
- aminosalisyylihapon johdokset, kuten mesalatsiini, olsalatsiini tai sulfasalatsiini (katso kohta 4.5)
- ACE:n estäjät, trimetopriimi/sulfametoksatsoli, simetidiini tai indometasiini (katso kohta 4.5)
- aineet, joilla on sytotoksisia/myelosuppressiivisia ominaisuuksia (katso kohta 4.5).

Noin 10 prosentilla potilaista on tiopuriinimetyyylitransferaasin (TPMT) vaje, joka johtuu geneettisestä polymorfismista. Näillä potilailla atsatiopriinin metabolia ei välttämättä ole täydellistä, jolloin potilas altistuu voimakkaammin valmisteen myelotoksille vaikutuksille. Erityistä huolellisuutta on siksi noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti aminosalisyyli johdoksia, mukaan lukien sulfalatsiinia, jotka ovat TPMT-entsyymin inhibiittoreita. Potilaan fenotyyppi tai genotyyppi on tarpeellista ennen lääkkeen antoa mahdollisen tiopuriinitransferaasin vajeisuuden toteamiseksi.

Rajoitettujen tutkimustulosten mukaan atsatiopriini ei tehoa potilaisiin, joilla esiintyy perinnöllistä hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyliitransferaasin vajeusta (Lesch-Nyhanin oireyhtymä). Siksi atsatiopriinia ei tule käyttää näillä potilailla.

Jos allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, atsatiopriiniannosta on pienennettävä neljännekseen alkuperäisestä annoksesta (katso kohdat 4.2 ja 4.5).

Erityinen huolellisuus on tarpeen, kun atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti neuromuskulaarisesti vaikuttavien aineiden kuten tubokurariinin tai suksinyylikoliinin kanssa (katso kohta 4.5). Atsatiopriini voi myös voimistaa depolarisoivien aineiden kuten

suksinyylikoliinin aiheuttamaa neuromuskulaarista salpausta (katso kohta 4.5). Ennen leikkausta potilaita on neuvottava kertomaan nukutuslääkärille atsatiopriinihoidosta.

Veren hyytymistä on tarkkailtava huolellisesti, jos kumariinityypisiä antikoagulantteja annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa (katso kohta 4.5).

Atsatiopriinihoidon lopettaminen voi aiheuttaa sairaustilan vaikea-asteisen huononemisen. Näin voi käydä esim. systeemisessä lupus erythematosuksessa, johon liittyy munuaistulehdus.

Atsatiopriinihoito tulee aina lopettaa asteittain huolellisen tarkkailun alaisuudessa.

Jos inaktivoituja tai toksoidirokotteita annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, immuunivaste on aina kontrolloitava pitoisuusmäärityksellä.

Atsatiopriinihoidon aikana potilailla on todettu ihokasvainten esiintyvyyden lisääntymistä. Kasvaimet ovat olleet pääasiassa auringolle altistuneilla ihoalueilla. Potilaita on varoitettava tarpeettomasta auringolle tai UV-säteille altistumisesta, ja iho on tutkittava säännöllisesti (katso myös kohta 4.8).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hoitamaton akuutti infektio (katso myös kohta 4.3).

Jos potilas saa samanaikaisesti sytotoksista hoitoa, atsatiopriinia saa antaa vain valvotusti.

Huomioitavaa lääkettä käsiteltäessä:

Atsatiopriini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen. Läkettä käsiteltäessä on suoritettava tarvittavat varotoimenpiteet. Tämä tulee huomioida erityisesti raskaana olevan hoitohenkilökunnan kohdalla. (katso kohta 6.6).

Jos kalvopäällystetty tabletti täytyy puolittaa, tablettipölyn ja puolituskohdan ihokosketusta tulee välttää (katso kohdat 4.2 ja 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät atsatiopriinin metaboliaa salpaamalla ksantinoksidaasienstyymiä. Jos allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, atsatiopriiniannosta on pienennettävä neljäsosaan alkuperäisestä annoksesta (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinisen näytön mukaan atsatiopriini estää nondepolarisoivien lihasrelaksanttien, kuten kuraren, d-tubokurariinin ja pankuronin vaikutusta. Kokeelliset tulokset vahvistavat, että atsatiopriini kumoaa d-tubokurariinin aiheuttaman neuromuskulaarisen salpauksen ja voimistaa suksinyylikoliinin aiheuttamaa neuromuskulaarista salpausta (katso kohta 4.4).

Jos atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti muiden immunosuppressiivisten aineiden, kuten siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa, on otettava huomioon liiallisen immunosuppression suurentunut riski.

Jos atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti aminosalisylaattijohdosten, kuten olsalatsiin, mesalatsiin ja sulfasalatsiin kanssa, on riskinä atsatiopriinin myelosuppressiivisen vaikutuksen lisääntyminen, mikä on seurausta atsatiopriinin maksametabolian estosta.

Varfariinin ja fenprokumonin antikoagulanttivaikutuksen estymistä on raportoitu samanaikaisessa atsatiopriinin annossa (katso kohta 4.4).

Atsatiopriinin samanaikainen anto ACE:n estäjien, trimetopriimin/sulfametoksatsolin, simetidiinin tai indometasiinin kanssa lisää myelosuppression riskiä (ks. kohta 4.4).

Atsatiopriinin samanaikainen anto myelosuppressiivisten/sytotoksisten aineiden kanssa saattaa voimistaa myelotoksisia vaikutuksia. Tämä koskee myös myelosuppressiivisiä hoitoja, jotka ovat päättyneet vain vähän ennen atsatiopriinihoidon aloittamista (katso kohta 4.4).

Furosemidin on todettu *in vitro* vähentävän atsatiopriinin metaboliaa ihmisen maksakudoksessa. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Atsatiopriinin immunosuppressiivinen aktiivisuus saattaa johtaa epätyypilliseen ja mahdollisesti vahingolliseen vasteeseen eläviä rokotteita kohtaan. Tämän vuoksi elävien rokotteiden anto atsatiopriinihoitoa saaville potilaille on teoreettisten syiden takia vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

On todennäköistä, että inaktivoituja rokotteita kohtaan esiintyy heikentynyt vaste. Tämä on todettu hepatiitti B -rokotetta kohtaan potilailla, jotka ovat saaneet atsatiopriinin ja kortikosteroidien yhdistelmähoitoa.

Suppea kliininen tutkimus osoitti kapselia estävien spesifisten vasta-aineiden keskimääräisen pitoisuuden perusteella, että atsatiopriinin terapeutiset vakioannokset eivät vaikuta haitallisesti polyvalentin pneumokokkrokotteen vasteeseen (ks. kohta 4.4).

Pienessä tutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavia potilaita hoidettiin atsatiopriinilla, havaittiin että infliksimabi-infuusion seurauksena 6-tioguaaniinin pitoisuus nousi palautuvasti punaisissa verisoluissa 1,5-kertaisesti 1-3 viikkoa annostuksen jälkeen. Tähän voi liittyä leukosyyttien määrän väheneminen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Atsatiopriinia ei saa käyttää raskausaikana ilman huolellista hyöty-riskisuhteen arviointia. Raskaudenaikaisessa annossa sikiön verestä ja lapsivedestä on mitattu pieniä pitoisuuksia atsatiopriinia ja sen metaboliitteja. Leukopeniaa ja/tai trombosytopeniaa on raportoitu joillakin vastasyntyneillä, joiden äidit olivat saaneet atsatiopriinia raskausaikana. Raskausaikana veriarvoja on seurattava erityisen huolellisesti. Hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden on käytettävä raskauden ehkäisyä atsatiopriinihoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan sen päätyttyä. Tämä koskee myös potilaita, joiden hedelmällisyys on heikentynyt kroonisen uremian takia, sillä hedelmällisyys palautuu yleensä normaaliksi elinsiirron jälkeen. Atsatiopriinin on raportoitu heikentävän kohdunsisäisten ehkäisylaitteiden tehoa.

Immuunitoiminnan tilapäistä heikentymistä on todettu atsatiopriinin ja prednisonin yhdistelmälle *in utero* altistumisen jälkeen. Atsatiopriinin ja prednisolonin yhdistelmähoitossa on raportoitu sikiön kasvun hidastumista ja ennen aikaista syntymistä. Näiden atsatiopriinin ominaisuuksien pitkäaikaisia seurauksia ei tunneta, mutta monet kohdussa atsatiopriinille altistuneet lapset ovat nyt 10-vuotiaita eikä heillä ole raportoitu ongelmia.

Imetys

Merkaptopuriini on identifioitu atsatiopriinihoitoa saaneiden naisten terni- ja äidinmaidosta. Atsatiopriinia ei saa käyttää imetysaikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia atsatiopriinin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 15 prosentilla potilaista on odotettavissa haittavaikutuksia. Haittavaikutusten tyyppi, esiintymistiheys ja vakavuus voivat riippua atsatiopriinin annoksesta, hoidon kestosta sekä potilaan sairaudesta tai samanaikaisista hoidoista.

Atsatiopriinin pääasiallinen haittavaikutus on annoksesta riippuvainen, yleensä korjautuva luuydinsuppressio, joka ilmenee leukopeniana, trombositopeniana ja anemiana. Leukopeniaa saattaa esiintyä yli 50 prosentilla potilaista, joita on hoidettu konventionaalisilla atsatiopriiniannoksilla. Muita luuydindepression oireita, kuten trombositopeniaa, anemiaa, makrosytoosia tai megaloblastisia luuytimen muutoksia esiintyy harvemmin.

Atsatiopriinin haittavaikutukset on esitetty tyyppin ja esiintymistiheyden mukaan seuraavassa taulukossa:

	Hyvin yleiset (>1/10)	Yleiset (>1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100)	Harvinaiset (>1/10000, <1/1000)	Hyvin harvinaiset (<1/10000), mukaan lukien yksittäistapaukset
Infektiot	20 %:lla potilaista, joilla on munuaissiirre	Altius infektioille potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistotauti	Alle 1 %:lla nivelreumapotilaista		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		2,8 %:lla munuaissiirrepotilaista (laskevassa ilmaantuvuusjärjestyksessä): okasolusyöpä iholla, non-Hodgkinin lymfoomat, kohdunkaulan syöpä, Kaposin sarkooma, ulkosynnyttimien syöpä	Elinsiirron jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus		Akuutti myeloidinen leukemia ja myelodysplastiset oireyhtymät
Veri ja imukudos	Leukopenia - > 50 %:lla munuaissiirrepotilaista (merkittävä 16 %:lla), - 28 %:lla nivelreumapotilaista - 15 %:lla Crohnin tautipotilaista	Trombosytopenia, anemia. Merkittävä leukopenia 5,3 %:lla nivelreumapotilaista.		Granulosytopenia, pansytopenia ja aplastinen anemia, megaloblastinen anemia, erytroidinen hypoplasia.	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireyhtymät mukaan lukien yleinen huonovointisuus, hypotensio, huimaus, leukosytoosi, ihottuma, vaikea pahoinvointi ja oksentelu, ripuli, kuume, jäykkyys, vilunväreet, ärsytysihottuma, lihaskipu, nivelkipu, verisuonitulehdus, munuaisten vajaatoiminta, maksaentsyymiarvojen nousu.		Kuolemaan johtavat yliherkkyysoireyhtymät.
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina				Interstitiaali-pneumonia (korjautuva).	

Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi ja anoreksia, joihin liittyy satunnaista oksentelua (12 %:lla nivelreuma-potilaista)	Haimatulehdus (0,2 - 8 %:lla, yleisimmin elinsiirteen saaneilla ja Crohnin tauti -potilailla)	Rasvaripuli. Ripuli.	Maha- pohjukaisuoli- haava, suoliston verenvuoto, kuolio tai puhkeama. Koliitti, divertikuliitti. Näitä komplikaatioita esiintyy ainoastaan elinsiirron jälkeen. Etiologiaa ei tunneta. Samanaikainen steroidihoito voi kuitenkin vaikuttaa asiaan.	
Maksa ja sappi		Maksan vajaatoiminta. Erilaiset sairaustilat mukaan lukien kolestaasi, sappiteitä tuhoava sappitietulehdus, peliosis hepatitis, Dissen tilan fibroosi ja nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia 3 - 10 %:lla munuaissirre- potilaista.	Maksatoksisuutta esiintyy alle 1 %:lla nivelreumapotilaista.	Hengenvaarallinen veno-okklusiivinen maksasairaus	
Iho ja ihon- alainen kudos			Alopesia.		

Immuunijärjestelmän häiriöt

Useimmissa yliherkkyysoireyhtymätapauksissa oireet ovat hävinneet, kun atsatiopriinin anto on heti lopetettu ja potilaalle on annettu tarvittaessa verenkiertoa tukevaa hoitoa. Jos atsatiopriinihoito on aiheuttanut yliherkkyysoireyhtymän, ei valmistetta saa antaa potilaalle uudelleen.

Veren ja imukudoksen häiriöt

TPMT:n vajaumus sekä heikentynyt maksan ja munuaisten toiminta altistavat atsatiopriinin aiheuttamalle luuydintoksisuudelle.

Vaikka verenmuodostukseen kohdistuvat haittavaikutukset esiintyvät useimmiten atsatiopriinihoidon alussa, niitä on raportoitu myös myöhemmin. Siksi verenkuvaa on seurattava huolella myös vakaassa pitkäaikaishoidossa (katso kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistön häiriöt:

Ruoansulatuselimistön häiriöitä voidaan vähentää ottamalla atsatiopriini useampaan annokseen jaettuna ja/tai aterioiden yhteydessä.

On otettava huomioon, että ripulin paheneminen IBD-potilailla saattaa johtua atsatiopriinihoidosta.

Maksa- ja sappihäiriöt

Atsatiopriinin kroonisessa annossa on kuvattu harvinaista, mutta hengenvaarallista veno-okklusiivista maksasairautta, erityisesti elinsiirtopotilailla. Muutamissa tapauksissa atsatiopriinihoidon keskeyttäminen sai aikaan maksan histologian ja oireiden väliaikaisen tai pysyvän paranemisen.

Kolestaasi ja maksatoiminnan heikkeneminen korjaantuvat yleensä lopetettaessa atsatiopriinihoito.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet

Atsatiopriinin käyttö lisää kasvainten kehittymisen riskiä sekä elinsiirtojen jälkeisessä hoidossa että käytettynä muihin indikaatioihin. Elinsiirron hoitoon käytetyt annokset ovat kuitenkin useimmiten suurimpia. Tämän vuoksi kasvainten kehittymisen riski on suurempi käytettäessä atsatiopriinia elinsiirtojen hoitoon kuin muihin indikaatioihin. Kasvainten tyypeissä ei kuitenkaan ole eroa eri indikaatioissa. Kasvaimet ilmaantuvat yleensä immunosuppression aikana (onkoviruksen tai luonnollisen säteilyn indusoimina).

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Hiustenlähtöä on kuvattu lukuisia kertoja potilailla, jotka ovat saaneet pelkkää atsatiopriinia tai atsatiopriinin ja muiden immunosuppressiivisten aineiden yhdistelmähoitoa. Usein tila korjaantui itsestään, vaikka hoitoa jatkettiin.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen todennäköisin vaikutus on luuydinsuppressio, joka on yleensä voimakkaimmillaan 9 - 19 päivän jälkeen valmisteen annosta. Luuydinsuppression pääasialliset merkit ovat haavaumat nielussa, kuume ja infektiot. Lisäksi voi esiintyä mustelmia, verenvuotoa ja väsymystä. Suurella atsatiopriinin kerta-annoksella on todennäköisesti vähemmän toksisia vaikutuksia kuin kroonisella, lievällä yliannostuksella (esim. reseptillä). Vaikka paraneminen saattaa viivästyä, se alkaa yleensä 12 päivän jälkeen yliannostuksesta edellyttäen, että potilas ei ole ottanut väliaikana suurta annosta.

Atsatiopriinille ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksessa on seurattava erityisesti verenkuvaa ja maksan toimintaa. Atsatiopriinin tiedetään olevan dialysoitavissa, ja vaikeaa yliannostusta voidaan hoitaa dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressiiviset aineet, ATC-koodi: LO4AX01

Atsatiopriinia käytetään immunosuppressiivisena antimetaboliittina joko yksinään tai useimmiten yhdessä muiden aineiden kanssa (yleensä kortikosteroidien), joilla on vaikutusta immuunivasteeseen.

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) imidatsolijohdannainen. Se hajoaa nopeasti *in vivo* 6-MP:ksi ja 1-metyyli-4-nitro-5-tioimidatsoliksi.

6-MP läpäisee helposti solukalvot ja muuntuu solun sisällä lukuisiksi puriinitioanalogeiksi, joihin kuuluu tärkein aktiivinen nukleotidi, tioinosiinihappo. Metyylinitroimidatsoliosan aktiivisuutta ei

ole selvitetty tarkoin. Erilaisissa järjestelmissä se näyttää kuitenkin muokkaavan atsatiopriinin vaikutusta verrattuna 6-MP:n vaikutukseen.

Atsatiopriini vaikuttaa sekä immunologiseen reaktioon että kasvaimen kasvuun. Sitä on käytetty pääasiassa immuunivasteen supressioon. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Seuraavia mekanismeja on kuitenkin ehdotettu:

- i. Vapautuneen 6-MP:n toimiminen puriinantimetaboliittina.
- ii. -SH-ryhmien mahdollinen salpaus alkylaation kautta.
- iii. Monien nukleiinihapon biosynteesireittien esto ja tätä kautta immunokompetenttien solujen (B- ja T-lymfosyyttien) jakautumisen ja toiminnan esto.
- iv. Puriinitioanalogien inkorporaation aiheuttama deoksiribonukleiinihapon (DNA) vaurio.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu atsatiopriini imeytyy hyvin. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 -2 tunnin kuluessa annosta. Atsatiopriini jakautuu nopeasti koko elimistöön. Sen puoliintumisaika plasmassa on 1 - 2 tuntia. Vain 30 % lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin. 12,5 % kulkeutuu aivo-selkäydinnesteseen.

Atsatiopriini metaboloituu laajalti 6-tioinosiinihapoksi ja metyylimerkaptopuriiniribonukleotidiksi, jotka osaltaan aiheuttavat lääkkeen vaikutuksen.

Elimistöstä on löydetty myös metyylinitroimidatsolia, joka komplisoi vaikutusta *in vivo*.

Jopa 50 % annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa annosta, ja noin 10 % siitä erittyy muuttumattomana. 48 tunnin kuluessa vain 12,6 % annoksesta erittyy ulosteeseen. Enterohepaattisesta kierrosta ei ole näyttöä.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, annostusta on ehkä pienennettävä, sillä luultavasti atsatiopriinin aktiivisten metaboliittien eliminaatio vähenee.

Atsatiopriinin metabolia muuttuu myös maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Atsatiopriinin konversio aktiiviseen muotoon ja erityisesti hajoaminen eliminoituviksi metaboliiteiksi vähenee (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Atsatiopriinin metaboliittia merkaptopuriinia on löydetty atsatiopriinihoitoa saavien naisten terni- ja äidinmaidosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimukset eläimillä ovat osoittaneet, että suurimmat vaikutukset vertamuodostavaan järjestelmään ovat etenkin granulopoiesin lamaus, megakaryosyyttien suhteellinen säästyminen ja siten verihiutaleiden muodostus.

Koirilla atsatiopriini aiheutti agranulosytoosista johtuvan kuoleman annoksella 10 mg/kg 10 päivän ajan. Verenmuodostukseen kohdistuvaan vaikutukseen liittyy myös vaikutus lymfaattiseen järjestelmään. Tämä ilmenee imukudoksen atrofiana, jota on todettu reesusapinoilla annoksella 1 mg/kg/vrk.

6-merkaptopuriinin tavoin myös atsatiopriini saattaa vaurioittaa maksaa. Koirilla havaittiin korjautuvaa maksatoksisuutta. Koirat ovat erittäin herkkiä tälle vaikutukselle; maksatoksisuutta ilmenee jo annoksella 5 mg/kg/vrk.

Teratogeenisuutta on todettu useilla eläinlajeilla. Teratogeeninen herkkyys vaihtelee eri lajeilla.

Kaniineilla annos 5 - 15 mg/kg/vrk annettuna tiineyspäivinä 6 - 14 aiheutti luuston epämuodostumia. Hiirillä ja rotilla annokset 1 - 2 mg/kg/vrk annettuna tiineyspäivinä 3 - 12 aiheuttivat alkion kuoleman.

50 mikrog/ml:n atsatiopriiniannos sai aikaan sytogeneettisen vaurion ihmisen lymfosyyteissa *in vitro*. Sytogeneettisiä muutoksia todettiin myös kaniinien lymfosyyteissa, kun atsatiopriinia annettiin 5 - 20 mg/kg/vrk. Atsatiopriini oli mutageeninen myös Amesin testissä. Wellcomen tutkimuslaboratorioiden tekemissä karsinogeenisuustutkimuksissa annettiin sadalle uros- ja sadalle naaraspuoliselle CDI-hiirelle atsatiopriinia 0; 0,3 tai 10 mg/kg/vrk 18 kuukauden ajan. Suuria annoksia saaneille hiirille ei annettu atsatiopriinia viikoilla 21 - 38. Sekä uroksilla että naarilla todettiin annoksesta riippuva lisääntyminen lymfosarkoomien määrässä. Samanlaisessa rottatutkimuksessa atsatiopriinilla hoidetuille eläimille kehittyi karsinomia, mutta niiden esiintyvyys ei riippunut annoksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Mannitoli
Maissitärkkelys
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Natriumstearyylifumaraatti
Opadry Clear OY-7240:
- Hypromelloosi
- Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiininen läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ja 100 tabletin läpipainopakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tablettien käsittelyyn ei liity riskiä, jos tablettien päällyste on ehjä. Tällöin erityisiä varotoimenpiteitä ei tarvita.

Jos hoitohenkilökunta puolittaa tabletin, on sytotoksisia aineita käsiteltävä tarkasti annettuja ohjeita noudattaen (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Käyttämättä jääneet lääkevalmisteet ja kontaminoituneet välineet tulee säilyttää selkeästi merkityissä pakkauksissa ja hävittää turvallisesti. Polttamista korkeassa lämpötilassa suositellaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21108

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.12.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.3.2009