

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azathioprin medac 25 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg atsatiopriinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosi (34,36–35,25 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oranssinruskea, kalvopäällystetty, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä ”AZ25” yhdellä puolella ja jonka kääntöpuoli on sileä.

Tabletin enimmäispaksuus on 2,3–2,7 mm.

Halkaisija: 6,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atsatiopriini on tarkoitettu käyttöön immunosuppressiivisissa hoito-ohjelmissa, joissa se täydentää muilla immunosuppressiivisilla aineilla annettavaa perushoitoa (perusimmunosuppressiota).

Atsatiopriini on tarkoitettu ehkäisemään elinsiirteen hylkimisreaktioita potilaille, jotka saavat allogenisen munuais-, maksa-, sydän-, keuhko- tai haimasiirteen.

Atsatiopriini-valmistetta käytetään immunosuppressiivisena antimetaboliittina joko yksinään tai (kuten on yleisempää) yhdistelmänä muiden immuunivasteeseen vaikuttavien lääkeaineiden (yleensä kortikosteroidien) ja toimenpiteiden kanssa. Terapeuttinen vaikutus voi ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua, ja siihen voi liittyä steroideja säästävää vaikutus, mikä vähentää suuriin kortikosteroidiannoksiin ja kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttöön liittyvää toksisuutta.

Atsatiopriini on tarkoitettu joko yksinään tai yhdessä kortikosteroidien ja/tai muiden lääkkeiden ja toimenpiteiden kanssa potilaille, jotka eivät siedä steroideja tai jotka ovat riippuvaisia steroideista ja joiden hoitovaste on riittämätön suuriannoksisesta steroidihoidosta huolimatta, alla lueteltujen sairauksien vaikeiden tapausten hoitoon:

- vaikea aktiivinen nivelreuma, joka ei pysy hoitotasapainossa vähemmän toksisilla lääkeaineilla (taudin kulkuun vaikuttavat reumalääkkeet, DMARD)
- vaikea tai kohtalaisen vaikea tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti)
- systeeminen lupus erythematosus
- dermatomyosiitti ja polymyosiitti
- krooninen aktiivinen autoimmuunihepatiitti
- valtimoiden kyhmytulehdus (polyarteritis nodosa)
- autoimmuuni hemolyyttinen anemia
- krooninen refraktoriininen idiopaattinen trombosytopeeninen purppura.

4.2 Annostus ja antotapa

Atsatiopriinin terapeuttinen vaikutus voi ilmetä vasta useiden hoitoviikkojen tai -kuukausien kuluttua.

Annostus

Suun kautta.

Tabletin kanssa tulee nauttia vähintään lasillinen (2 dl) nestettä.

Tabletit tulee ottaa aterian yhteydessä pahoinvointiriskin vähentämiseksi.

Elinsiirto

Valitusta immunosuppressiivisesta hoito-ohjelmasta riippuen lääkettä voidaan antaa ensimmäisenä hoitopäivänä enintään 5 mg/kg/vrk. Ylläpitoannos voi vaihdella välillä 1–4 mg/kg/vrk, ja se tulee säätää kliinisten tarpeiden ja hematologisen toleranssin mukaisesti.

Näytön perusteella atsatiopriinihoitoa tulisi siirteen hyljintäriskin vuoksi jatkaa pysyvästi, vaikka vain pieniä annoksia tarvittaisiin.

Muut sairaudet

Aloitussuositusannos on yleensä 1–3 mg/kg/vrk, ja se tulee säätää kliinisen vasteen (joka saattaa ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua) ja hematologisen toleranssin mukaisesti.

Kun hoitovaste on ilmeinen, tulee harkita ylläpitoannoksen pienentämistä alimpaan mahdolliseen vasteen säilyttävään tasoon. Jos potilaan tilassa ei tapahdu parantumista 3–6 kuukauden kuluessa, lääkevalmisteen käytön lopettamista tulee harkita.

Tarvittava ylläpitoannos vaihtelee: se voi olla alle 1 mg/kg/vrk–3 mg/kg/vrk, riippuen hoidettavasta kliinisestä tilasta ja potilaan yksilöllisestä vasteesta (hematologinen toleranssi mukaan lukien).

Hoidettaessa kroonista akuuttia hepatiittia annos on yleensä 1,0–1,5 mg/kg/vrk.

Potilaat, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, käytetyn annoksen tulisi olla normaalin annosvälin alapäästä. Atsatiopriinin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole riittävästi saatavilla, jotta atsatiopriini-valmisteen käyttöä voitaisiin suositella pediatrisilla potilailla juveniilin kroonisen artriitin, systeemisen lupus erythematosuksen, dermatomyosiitin ja valtimoiden kyhmytulehduksen hoitoon.

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

Iäkkäät potilaat

Saatavilla ei ole spesifistä tietoa siitä, miten iäkkäät potilaat sietävät atsatiopriinia. Iäkkäille suositellaan käytettäväksi normaalin annosvälin alapäässä olevia annoksia (verenkuva-kontrollointi, ks. kohta 4.4).

Kun allopurinolia, oksipurinolia tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, atsatiopriiniannos tulee pienentää neljäsosaan alkuperäisestä annoksesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Terapeuttisen vaikutuksen ilmeneminen voi viedä viikkoja tai kuukausia.

Lääkevalmistetta voidaan antaa pitkäaikaishoitona, jos potilas sietää sitä.

Atsatiopriinihoito tulee lopettaa aina asteittain huolellisen tarkkailun alaisuudessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, 6-merkaptopuriinille (atsatiopriinin metaboliitti) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikeat infektiot.
- Voimakkaasti heikentynyt maksan tai luuytimen toiminta.
- Haimatulehdus.
- Mikä tahansa elävä rokote, etenkin BCG-, isorokko- tai keltakuumerokote.
- Raskaus, elleivät hyödyt ole suuremmat kuin haitat (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Azathioprin medac 25 mg tabletit, kalvopäällysteiset -valmisteen käyttöön saattaa liittyä vaaroja, minkä vuoksi sitä ei pidä määrätä, ellei potilasta voida seurata riittävästi toksisten vaikutusten varalta koko lääkehoidon ajan.

Seuranta:

Ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana täydellinen verenkuva mukaan lukien verihiutaleiden määrä on määritettävä vähintään kerran viikossa. Verenkuva on määritettävä useammin:

- jos käytetään suuria annoksia
- iäkkäillä potilailla
- jos munuaisten toiminta on heikentynyt
- jos maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)
- jos luuytimen toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (ks. myös kohta 4.2)
- potilailla, joilla on hypersplenismi.
- jos potilas saa samanaikaisesti ACE-inhibiittori-, trimetopriimi-/sulfametoksatsoli- (kotrimoksatsoli), simetidiini- tai indometasiinihoitoa (katso myös kohta 4.5).

Verenkuvan määrittämistiheyttä voidaan vähentää 8 viikon jälkeen. Suositellaan, että täydellinen verenkuva määritetään kerran kuukaudessa tai vähintään 3 kuukauden välein.

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

- Maksan toiminta on tarkastettava säännöllisesti erityisesti potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.
- Sellaiset henkilöt, joilla on perinnöllinen tiopuriinimetyylitransferaasientsyymin (TPMT) puute, voivat olla poikkeuksellisen herkkiä atsatiopriinin myelosuppressiiviselle vaikutukselle. Heille voi kehittyä nopeasti luuydindepressio atsatiopriinihoidon aloittamisen jälkeen. TPMT:tä estävien lääkkeiden, kuten olsalatsiin, mesalatsiin tai sulfasalatsiin antaminen samanaikaisesti voi pahentaa ongelmaa. On myös raportoitu, että heikentynyt TPMT-aktiiviteetti suurentaa sekundaarisen leukemian ja myelodysplasian vaaraa potilailla, jotka saavat 6-merkaptopuriinia (atsatiopriinin aktiivinen metaboliitti) yhdessä muiden sytostaattien kanssa (ks. kohta 4.8).
- Veren hyytymistä on tarkkailtava huolellisesti, jos kumariinityypisiä antikoagulantteja annetaan samanaikaisesti atsatiopriini-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).
- Atsatiopriinihoidon lopettaminen voi aiheuttaa sairauden vaikean pahenemisen. Näin voi käydä esim. seuraavien sairauksien kohdalla: systeeminen lupus erythematosus, johon liittyy munuaistulehdus; dermatomyositti ja polymyosiitti; Crohnin tauti, haavainen koliitti; valtimoiden kyhmytulehdus; krooninen refraktorinen idiopaattinen trombosytopeeninen purppura; autoimmuuni hemolyyttinen anemia; vaikea aktiivinen nivelreuma tai autoimmuuni hepatiitti.

- Atsatiopriinihoito tulee lopettaa aina asteittain huolellisen tarkkailun alaisuudessa.
- Jos inaktivoituja tai toksoidirokotteita annetaan samanaikaisesti atsatiopriini-valmisteen kanssa, immuunivasteen kehittyminen tulisi aina kontrolloida titterimäärityksellä.
- Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hoitamaton akuutti infektio (ks. myös kohta 4.3).
- Jos potilas saa samanaikaisesti sytotoksista hoitoa, atsatiopriini-valmistetta saa antaa vain valvotusti.

Infektiot

Potilaiden, jotka saavat atsatiopriini-valmistetta yksin tai yhdessä muiden immunosuppressanttien, erityisesti kortikosteroidien, kanssa, on osoitettu saavan herkemmin virus-, sieni- ja bakteeri-infektioita, mukaan lukien vakavat tai epätyypilliset varicella zoster -viruksen (VZV) ja muiden taudinaiheuttajien aikaan saamat infektiot. Tällaisessa tapauksessa atsatiopriiniannosta on vähennettävä tai hoito on keskeytettävä ja aloitettava välittömästi infektion tehokas hoito.

Varicella zoster -virusinfektio (katso myös kohta 4.8)

Varicella zoster -virusinfektio (VZV; vesirokko ja vyöruusu) voi muuttua vakavaksi immunosuppressanttien antamisen aikana. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti seuraavien seikkojen suhteen:

Ennen immunosuppressanttien määräämistä on tarkistettava, onko potilaan taustalla VZV-historia. Serologinen määrittäminen voi olla hyödyllinen aiemman altistumisen määrittämiseen. Potilaiden, joilla altistumishistoriaa ei ole, on vältettävä kontaktia vesirokko- tai vyöruusupotilaiden kanssa.

Jos potilas on altistunut VZV:lle, on huolehdittava erityisen tarkasti, ettei potilaalle kehity vesirokkoa tai vyöruusua, ja voidaan harkita myös passiivista immunisointia varicella zoster -immunoglobuliinilla (VZIG).

Jos potilaalle kehittyy VZV-infektio, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, joihin voivat kuulua virusinfektion hoito ja tukihoidot.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML:ää, JC-viruksen aiheuttamaa opportunistista infektiota, on raportoitu potilailla, jotka saavat atsatiopriini-valmistetta yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa. Immunosuppressiohoito on keskeytettävä heti ensimmäisten PML:ään viittaavien oireiden ilmetessä, ja on suoritettava asianmukainen arviointi diagnoosin tekemiseksi (katso kohta 4.8).

Lesch-Nyhanin oireyhtymä

Rajoitettujen tutkimustulosten perusteella atsatiopriini ei tehoa potilaisiin, joilla esiintyy perinnöllistä hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyli transferaasin vajausta (Lesch-Nyhanin oireyhtymä). Siksi atsatiopriinia ei tule käyttää näille potilaille.

Mutageenisuus

Kromosomipoikkeamia on todettu sekä mies- että naispotilailla, joita on hoidettu atsatiopriini-valmisteella. Atsatiopriini-valmisteen osuutta poikkeamien kehittymiseen on vaikea arvioida.

Karsinogeenisuus (ks. myös kohta 4.8)

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

Useita immunosuppressanteja (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.

Immunosuppressio

Immunosuppressio on atsatiopriinin aiottu terapeuttinen vaikutus. Atsatiopriinihoidon aikana esiintyy lymfositopeniaa, joka on toivottu terapeuttinen vaikutus. Hoidettaessa samanaikaisesti muilla immunosuppressanteilla voi lymfositopenia olla niin voimakasta, että auttaja-T-solujen määrä laskee alle määrän 200/μl, mikä johtaa immunopuutostilaan. Siksi on ajoittain suoritettava solujen erittelylaskenta, jonka avulla voidaan arvioida auttaja-T-solujen lukumäärä. Leukosyyttien kokonaismäärä ei ole käyttökelpoinen, sillä se voi olla normaalialueella neutrofiilien suuren osuuden takia huomattavasta lymfositopeniasta huolimatta.

Useita immunosuppressanteja saavilla potilailla voi olla liiallisen immunosuppression riski. Siksi tällaista hoitoa on ylläpidettävä matalimmalla tehokkaalla tasolla.

Mahdollisuus immunosuppression pahenemiseen:

Kirjallisuudessa on raportoitu pansytopeniaa ja luuydinsuppressiota 3 – 7 viikon kuluessa siitä, kun peginterferonia ja ribaviiriä on annettu samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa. Tämä luuydintoksisuus palautui 4 – 6 viikon kuluessa siitä, kun HCV:n antiviraalinen hoito ja samanaikainen atsatiopriinihoito keskeytettiin eikä se uusiutunut kummankaan hoidon kohdalla yksinään uudelleen aloitettuna (ks. kohta 4.5).

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmuunisairauksista, etenkin tulehduksellisesta suolistosairaudesta (IBD:stä) kärsiville 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.

Lääkkeen indusoima fototoksisuus

Potilailla on esiintynyt suurempi määrä ihokasvaimia atsatiopriini-hoidon aikana. Kasvaimet ovat olleet pääasiassa auringolle altistuneilla ihoalueilla. Potilaita on varoitettava tarpeettomasta auringolle tai UV-säteille altistumisesta, ja iho on tutkittava säännöllisesti (ks. myös kohta 4.8).

Huomioitava lääkettä käsiteltäessä

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

Laktoosi

Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät atsatiopriinin metaboliaa salpaamalla ksantiinioksidaasientsyymiä. Jos allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa, atsatiopriiniannos tulee pienentää neljäsosaan alkuperäisestä annoksesta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Kliinisen näytön mukaan atsatiopriini antagonisoi ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien, kuten kuraren, d-tubokurariinin ja pankuronin vaikutusta. Kokeelliset tulokset vahvistavat, että atsatiopriini kumoaa d-tubokurariinin aiheuttaman hermo-lihasliitoksen salpauksen ja voimistaa suksinylikoliinin aiheuttamaa

hermo-lihasliitoksen salpausta (ks. kohta 4.4). Potilaita on neuvottava kertomaan nukutuslääkärille Azathioprin medac -hoidosta ennen leikkausta.

Immunosuppressiiviset aineet

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

Infliksimabi

Yhteisvaikutuksia atsatiopriinin ja infliksimabin välillä on todettu Crohnin taudin hoidossa. Jatkuvaa atsatiopriinihoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt ohimenevää 6-TGN-pitoisuuden (6-tioguaaniinukleotidin, atsatiopriinin aktiivisen metaboliitin) nousua ja leukosyyttien keskimääräisen määrän laskua muutamien viikkojen ajan infliksimabi-infuusion antamisesta. Arvot palautuivat lähtötasolle 3 kuukauden kuluessa.

Aminosalisylaatit

Jos atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti aminosalisyylihapojohdosten, kuten olsalatsiin, mesalatsiin ja sulfasalatsiin kanssa, on riskinä atsatiopriinin myelosuppressiivisen vaikutuksen lisääntyminen. Tämä johtuu atsatiopriinin maksassa tapahtuvan metabolian estosta (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit

Varfariinin ja fenprokumonin antikoagulanttivaikutuksen estymistä on raportoitu samanaikaisen atsatiopriinin annon yhteydessä, joten koagulaatiota tulee seurata tarkkaan (ks. kohta 4.4).

Myelosuppressiiviset/sytotoksiset aineet

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

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

Ribaviriini

Ribaviriini inhiboi inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi-entsyymiä (IMPDH), mikä johtaa aktiivisten 6-tioguaaniinukleotidien tuotannon vähenemiseen. Atsatiopriinihoidon samanaikaisen annon ribaviriinin kanssa on raportoitu aiheuttavan vakavaa myelosuppressiota. Siksi antamista samanaikaisesti ei suositella.

Furosemiidi

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

Rokotteet

Atsatiopriinin immunosuppressiivinen vaikutus 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. Tällainen vaste on todettu hepatiitti B -rokotetta kohtaan potilailla, jotka ovat saaneet atsatiopriinin ja kortikosteroidien yhdistelmähoitoa. Suppea kliininen tutkimus osoitti spesifisten kapselivasta-aineiden keskimääräisen pitoisuuden perusteella, että atsatiopriinin terapeutiset vakioannokset eivät vaikuta haitallisesti polyvalentin pneumokokkrokotteen vasteeseen (ks. kohta 4.4).

Metotreksaatti

Suun kautta otettu 20 mg/m²:n metotreksaattiannos kasvatti 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa noin 31 %:lla, kun taas laskimoon annettu 2 g/m²:n metotreksaattiannos kasvatti 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa 69 %:lla ja 5 g/m²:n annos 93 %:lla. Siksi atsatiopriiniannos tulisi mukauttaa pitämään

valkosolujen määrä riittävänä, mikäli suuria metotreksaattiannoksia annetaan samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Azathioprin medac -valmistetta ei saa käyttää raskausaikana ilman huolellista hyöty-riskisuhteen arviointia (ks. kohta 4.3).

Eläinkokeissa atsatiopriini oli teratogeeninen ja alkiotoksinen (ks. kohta 5.3).

Kun lääkettä on annettu äidille raskauden aikana, 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 äidin veriarvoja on seurattava erityisen huolellisesti ja annosta pienennettävä, jos leukopeniaa todetaan.

Hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä atsatiopriinihoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. 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. Siksi suositellaan käytettäväksi muunlaisia ehkäisykeinoja tai lisäehkäisyä.

Immuunitoiminnan tilapäistä heikentymistä on todettu sen jälkeen, kun atsatiopriinin ja prednisonin yhdistelmälle on altistuttu kohdussa. Atsatiopriinin ja prednisonin yhdistelmähoidon yhteydessä on raportoitu sikiön kasvun hidastumista kohdussa ja ennenaikaista synnytystä. Näiden atsatiopriinin ominaisuuksien pitkäaikaisia seurauksia ei tunneta, mutta monet kohdussa atsatiopriinille altistuneet lapset ovat täyttäneet 10 vuotta eikä heillä ole raportoitu ongelmia.

Hedelmällisyys

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan hoito munuaissiirron avulla ja siihen liittyvä atsatiopriinihoito on ollut yhteydessä hedelmällisyyden paranemiseen sekä mies- että naispuolisilla munuaissiirännäisen saaneilla potilailla (tiedot ehkäisymenetelmistä, ks. yllä).

Imetys

6-merkaptopuriinia, atsatiopriinin aktiivista metaboliittia, on löydetty atsatiopriinihoitoa saavien naisten terni- ja äidinmaidosta. Atsatiopriinin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska atsatiopriinihoito voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten huimausta, ja koska reaktiot lääkehoitoon ovat yksilöllisiä, havainto- ja reaktiokyky liikenteessä ja koneiden käyttökyky voivat heikentyä hoidon seurauksena. Tämä tulee ottaa huomioon varsinkin, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia.

4.8 Haittavaikutukset

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

Atsatiopriinin pääasiallinen haittavaikutus on annoksesta riippuvainen, yleensä korjautuva luuydin depressio, joka ilmenee leukopeniana, trombosytopeniana ja anemiana. Leukopeniaa saattaa esiintyä yli 50 prosentilla potilaista, joita on hoidettu tavanomaisilla atsatiopriiniannoksilla.

Haittavaikutusten esiintyvyys 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).

Infektiot

Hyvin yleinen: Virus-, sieni-, bakteri- ja alkueläininfektiot elinsiirtopotilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa.

Melko harvinainen: Virus-, sieni-, bakteri- ja alkueläininfektiot muissa potilaspopulaatioissa

Potilaat, jotka saavat atsatiopriini-valmistetta joko yksinään tai yhdessä muiden immunosuppressanttien (erityisesti kortikosteroidien) kanssa, saavat muita herkemmin virus-, sieni- ja bakteri-infektioita, mukaan lukien vakavat tai epätyypilliset varicella zoster -viruksen (VZV) ja muiden taudinaiheuttajien aiheuttamat infektiot (katso kohta 4.4).

Tuntematon: JC- virukseen liittyvää PML:ää on raportoitu atsatiopriinin ja muiden immunosuppressanttien samanaikaisen käytön jälkeen (katso kohta 4.4). Epstein-Barr-virusinfektio (EBV-infektio) (useimmissa tapauksissa aiemman virusinfektion uudelleenaktivoituminen); voi johtaa lymfoproliferatiivisten tautien kehittymiseen).

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

Harvinainen Kasvaimet sekä lymfoproliferatiiviset sairaudet, rintasyöpä, adenokarsinoomat, ihosyövät (melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan *in situ* -karsinooma, akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplasia (ks. myös kohta 4.4).

Hyvin harvinainen: Melanosyyttiluomet

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla on muita suurempi riski saada lymfoproliferatiivisia sairauksia ja muita maligniteetteja, erityisesti ihosyöpiä (melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomia (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan *in situ* -karsinomia. Erityisen alttiita ovat elinsiirtopotilaat, jotka saavat aggressiivista hoitoa. Tällainen hoito tulee kuitenkin pitää alhaisimmalla tehokkaalla tasolla. Immunosuppressoitujen nivelreumapotilaiden lisääntynyt riski saada lymfoproliferatiivisia sairauksia muuhun väestöön verrattuna näyttää ainakin osittain liittyvän itse tautiin.

Akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplasiaa (joihinkin on liittynyt kromosomipoikkeamia) on raportoitu ilmenneen harvoissa tapauksissa.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: Luuytimen toiminnan lamaautuminen; leukopenia

Yleinen: Trombosytopenia

Melko harvinainen: Anemia, leukosytoosi

Harvinainen: Agranulosytoosi, pansytopenia, neutropenia, aplastinen anemia, megaloblastinen anemia, erytroidinen hypoplasia

Hyvin harvinainen: Hemolyyttinen anemia, eosinofilia, raportoidut atsatiopriinin käytön jälkeiset viruksiin (CMV, EBV) liittyvät hemofagosytoivan histiosytoosin tapaukset

Atsatiopriini-valmisteen käyttöön voi liittyä annoksesta riippuva, tavallisesti reversiibeli luuydindepressio. Yleensä tämä ilmenee leukopeniana, mutta joskus myös anemiana ja

trombosytopeniana ja harvoin agranulosytoosina, pansytopeniana ja aplastisena anemiana. Näitä esiintyy varsinkin luuydintoksisuudelle alttiilla potilailla, kuten niillä, joilla on TPMT-puutos ja munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ja niillä, jotka eivät ole pienentäneet atsatiopriiniannosta saadessaan samanaikaisesti allopurinolihoitoa.

Myös reversiibeliä, annoksesta riippuvaa punasolujen keskitilavuuden ja hemoglobiinimäärän suurenemista on raportoitu atsatiopriinihoidon aikana. Lisäksi on todettu megaloblastisia luuydinmuutoksia. Vakava megaloblastinen anemia ja erytroidinen hypoplasia ovat kuitenkin harvinaisia.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: Yliherkkyyksireaktiot

Hyvin harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Anafylaktinen reaktio, Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)

Monenlaisia kliinisiä oireita, jotka lienevät idiosynkraattisia yliherkkyyksireaktioita, on kuvattu atsatiopriini-valmisteiden annon jälkeen. Näitä oireita ovat: yleinen huonovointisuus, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, vilunpuistatukset, eksanteema, ihottuma, vaskuliitti, lihaskipu, nivelsärky, hypotensio, munuaisten toimintahäiriö, maksan toimintahäiriö ja kolestaasi (ks. Maksa ja sappi).

Monissa tapauksissa uudelleenaltistus on vahvistanut yhteyden atsatiopriiniin. Suurin osa potilaista on toipunut, kun atsatiopriinihoito on lopetettu välittömästi ja tapauksesta riippuen tarpeellinen verenkierron tukihoito on aloitettu. Hyvin harvoin on raportoitu myös kuolemia, joihin on ollut lisäsyynä potilaan muu ilmeinen perussairaus.

Atsatiopriini-valmisteelle kehittyneen yliherkkyyksireaktion jälkeen on arvioitava huolella ja yksilökohtaisesti, onko jatkuva atsatiopriinihoito tarpeellista.

Hermosto

Hyvin harvinainen: Myasthenia gravis -sairauden paheneminen (myasteeniseksi kriisiksi), parestesia, polyneuriitti

Sydän

Hyvin harvinainen: Eteisvärinä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: Korjautuva pneumoniitti, alveoliitti

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi ja ruokahaluttomuus sekä satunnainen oksentelu

Melko harvinainen: Haimatulehdus, ripuli

Harvinainen: Koliitti, divertikuliitti ja suolen perforaatio elinsiirteiden saaneilla potilailla, vaikea ripuli tulehduksellisesta suolistosairaudesta kärsivillä potilailla.

Pienellä osalla potilaista on ollut pahoinvointia, kun heille on annettu atsatiopriinia ensimmäistä kertaa. Tabletin ottaminen aterian jälkeen näyttää lievittävän tätä oiretta.

Vakavia komplikaatioita (kuten koliitti, divertikuliitti ja suolen perforaatio) on raportoitu esiintyneen immunosuppressiohoitoa saavilla elinsiirtopotilailla. Etiologiaa ei ole kuitenkaan todistettu selvästi, ja komplikaatiot voivat olla yhteydessä suuriin kortikosteroidiannoksiin. Tulehdukselliseen

suolistosairauteen atsatiopriinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavaa ripulia, joka on palannut, kun potilas on altistettu uudelleen atsatiopriinille.

Haimatulehdusta on raportoitu esiintyneen pienellä prosentilla atsatiopriinihoitoa saavista potilaista, erityisesti munuaisensiirtopotilailla sekä tulehduksellisesta suolistosairaudesta kärsivillä potilailla. Haimatulehduksen liittäminen tiettyyn lääkehoitoon on vaikeaa, vaikka uudelleenaltistus on joissakin tapauksissa vahvistanut yhteyden atsatiopriiniin.

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Kolestaasi ja muutokset maksan toimintakokeissa (kohonnut bilirubiini, alkalinen fosfataasi ja transaminaasit)

Harvinainen: Hengenvaarallinen maksavaurio

Kolestaasia ja maksan toiminnan heikentymistä on joskus ilmoitettu atsatiopriinihoidon yhteydessä. Oireet ovat yleensä parantuneet hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä voi olla yhteydessä yliherkkyysoireisiin (ks. Immuunijärjestelmä). Pääasiassa elinsiirtopotilailla on kuvattu harvinainen, mutta hengenvaarallinen maksavaurio pitkäaikaisen atsatiopriinin käytön yhteydessä. Histologisia löydöksiä ovat olleet sinusoidaalinen dilataatio, maksan pelioosi, maksan veno-okklusiivinen tauti ja nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia. Jos maksan veno-okklusiivista tautia epäillään, atsatiopriinihoito on lopetettava pysyvästi. Joissakin tapauksissa atsatiopriinihoidon lopettaminen on korjannut maksan histologian ja parantanut oireet joko ohimenevästi tai pysyvästi.

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: Alopesia

Hiustenlähtöä on kuvattu useilla potilailla, jotka ovat saaneet atsatiopriinia ja muita immunosuppressiivisia aineita. Usein tila korjaantui itsestään, vaikka hoitoa jatkettiin. Alopesian yhteys atsatiopriinihoitoon on epävarma.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty- haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 ja merkit

Azathioprin medac 25 mg kalvopäällysteisten tablettien aiheuttaman yliannostuksen pääasiallisia oireita ovat selittämättömät infektiot, kurkun haavaumat, mustelmat ja verenvuoto. Nämä oireet johtuvat luuydindepresioista, joka voi olla maksimissaan 9–14 vuorokauden kuluttua. Oireet ilmaantuvat todennäköisemmin kroonisen yliannostuksen seurauksena kuin kerta-annoksen aiheuttaman akuutin yliannostuksen jälkeen. Yhden potilaan on raportoitu ottaneen 7,5 g:n kerta-annos atsatiopriinia suun kautta. Yliannostuksen välittömiä toksisia vaikutuksia olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, jonka jälkeen ilmeni lievää leukopeniaa ja lieviä poikkeamia maksan toiminnassa. Potilas toipui ongelmitta.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. Mahahuuhtelua on käytetty. Jälkiseuranta, johon kuuluu hematologinen seuranta, on välttämätöntä, jotta mahdollisia myöhemmin kehittyviä haittavaikutuksia voidaan hoitaa viivyttämättä. Dialyysin merkitystä atsatiopriiniyliannostuksen ottaneiden potilaiden hoidossa ei tunneta, vaikka tiedetään, että atsatiopriini on osittain dialysoitavissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AX01.

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) imidatsolijohdos. 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. Muuttumisnopeus vaihtelee yksilöllisesti. Nukleotidit eivät läpäise solukalvoja, ja tämän vuoksi ne eivät kierrä elimistön nesteissä. Riippumatta siitä, annetaanko se suoraan vai muuntuuko se *in vivo* atsatiopriinista, 6-MP eliminoituu pääasiallisesti inaktiivisena, hapettuneena metaboliittina tiovirtsaahappona. Hapettuminen tapahtuu ksantiinioksidiaasin avulla. Allopurinoli estää tätä entsyymiä. Metyylinitroimidatsoliosan toimintaa ei ole selvitetty tarkoin. Erilaisissa järjestelmissä se näyttää kuitenkin muokkaavan atsatiopriinin aktiivisuutta 6-MP:n vaikutukseen verrattuna. Atsatiopriinin tai 6-MP:n plasmapitoisuuksien määrittämisellä ei ole prognostista merkitystä näiden yhdisteiden tehon tai toksisuuden suhteen.

Vaikutusmekanismi

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

- a) Vapautuneen 6-MP:n toimiminen puriinantimetaboliittina.
- b) -SH-ryhmien mahdollinen salpaus alkyloinnin kautta.
- c) Monien nukleiinihapon biosynteesireittien esto ja tätä kautta immunokompetenttien solujen (B- ja T-lymfosyyttien) proliferaation ja toiminnan esto.
- d) Puriinitioanalogien inkorporaation aiheuttama deoksiribonukleiinihapon (DNA) vaurio.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu atsatiopriini imeytyy hyvin. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Atsatiopriini jakautuu nopeasti koko elimistöön. Sen puoliintumisaika plasmassa on 3–5 tuntia. Vain 30 % lääkevalmisteesta sitoutuu plasman proteiineihin. 12,5 % kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen.

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

Elimistöstä löytyy myös metyylinitroimidatsolia, jonka toiminta komplisoi vaikutusta *in vivo*.

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

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, annostusta on ehkä pienennettävä. Todennäköisesti syynä on se, että atsatiopriinin aktiivisten metaboliittien eliminaatio vähenee.

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

Merkaptopuriinia, atsatiopriinin aktiivista metaboliittia, on löydetty atsatiopriinihoitoa saavien naisten terni- ja äidinmaidosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuutta tai alkion letaalia vaikutusta on todettu monilla eläinlajeilla, joiden herkkyyksissä on eroja. Kaneilla annokset 5–15 mg/kg/vrk, jotka annettiin raskauden 6.–14. vuorokautena, aiheuttivat luuston epämuodostumia, kun taas hiirillä ja rotilla annokset 1–2 mg/kg/vrk raskauden 3.–12. vuorokautena aiheuttivat alkion kuoleman.

Atsatiopriini oli mutageeninen monissa *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuusanalyysissä.

Pitkäkestoisissa, hiirille ja rotille tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa atsatiopriinin anto aiheutti lisääntynyttä lymfosarkoomien ilmaantuvuutta hiirillä sekä lisääntynyttä epiteelikasvaimien ja karsinoomien ilmaantuvuutta rotilla, kun annokset olivat korkeintaan kaksinkertaisia ihmisen hoitoannokseen verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
esigelatinisoitu tärkkelys (lähde: maissitärkkelys)
polysorbaatti 80
polyvinyylipyrrolidoni
magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyys:

Opadry 02G56674 ruskea:

HPMC 2910/hypermeelloosi 5 cP (E464)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli/PEG 400
makrogoli/PEG 6000.
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)
musta rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu pahvipakkauksessa olevaan läpipainopakkaukseen (läpinäkyväväritön PCV-PVdC-kalvo ja kovaksi käsitelty alumiinifolio, jossa VMCH-kuumasinettilakka).

Pakkauskoot: 28, 30, 50, 56, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kalvopäällysteisten atsatiopriinitablettien käsittelyyn ei liity riskiä, jos tablettien kalvopäällyste on ehjä. Tällöin lisävarotoimenpiteitä ei tarvita.

Azathioprin medac 25 mg kalvopäällysteisiä tabletteja tulee silti käsitellä tarkoin sytotoksisten aineiden käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti, kun kalvopäällysteiset tabletit on murskattu.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29293

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09 helmikuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.06.2016