PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imurel 25 mg tabletter
Imurel 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Azatioprin

Hver tablett inneholder 25 mg eller 50 mg av virkestoffet azatioprin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 25 mg tablett inneholder 37 mg laktosemonohydrat.

Hver 50 mg tablett inneholder 74 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Azatioprin brukes som en immunsuppressiv antimetabolitt, enten alene eller, mer vanlig, i kombinasjon med andre legemidler (vanligvis kortikosteroider) og prosedyrer som påvirker immunresponsen. Terapeutisk effekt kan vises først etter noen uker eller måneder, og kan omfatte en steroidsparende effekt, som dermed reduserer toksisitet forbundet med høy dosering og langtidsbruk av kortikosteroider.

Azatioprin i kombinasjon med kortikosteroider og/eller andre immunsuppressive legemidler og prosedyrer, er indisert for å øke overlevelsen til organtransplantater, som nyretransplantater, hjertetransplantater og levertransplantater. Det reduserer også kortikosteroidbehovet hos nyretransplantatmottakere.

Azatioprin er indisert til behandling av moderat til alvorlige inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) hos pasienter med behov for kortikosteroidbehandling, hos pasienter som ikke tåler kortikosteroidbehandling og hos pasienter med sykdom som er refraktær overfor annen standard førstelinjebehandling.

Azatioprin enten alene eller, mer vanlig, i kombinasjon med kortikosteroider og/eller andre legemidler og prosedyrer, har blitt brukt med klinisk godt resultat (som kan omfatte reduksjon av dosering eller seponering av kortikosteroider) hos en andel av pasienter som lider av følgende:

- alvorlig reumatoid artritt
- systemisk lupus erythematosus
- dermatomyositt og polymyositt

- autoimmun kronisk aktiv hepatitt
- pemphigus vulgaris
- polyarteritis nodosa
- autoimmun hemolytisk anemi
- kronisk refraktær idiopatisk trombocytopen purpura

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Når oral tilførsel ikke er mulig, kan azatioprin gis ved i.v. injeksjon, men dette skal avsluttes så snart oral behandling igjen kan tolereres.

Veiledning og klinisk erfaring ved spesifikke tilstander bør innhentes fra medisinsk spesialistlitteratur.

Populasjoner

Voksne
Transplantasjoner
Avhengig av hvilket immunsuppressive regime som brukes, kan en dosering på inntil 5 mg/kg kroppsvekt gis første behandlingsdag.
Vedlikeholdsdosering skal være 1 til 4 mg/kg kroppsvekt/døgn, som skal justeres ut fra klinisk behov og hematologisk toleranse.
Det er holdepunkter for at azatioprinbehandling bør opprettholdes på ubestemt tid, selv om det kun er behov for lave doser, på grunn av risikoen for transplantatavstøting.

Andre indikasjoner
Startdoseringen er vanligvis 1 til 3 mg/kg kroppsvekt/døgn, som skal justeres innenfor disse grensene, avhengig av klinisk respons (som muligens ikke vises før etter noen uker eller måneder) og hematologisk toleranse.
Når terapeutisk respons oppstår bør det vurderes å redusere vedlikeholdsdosen til laveste nivå kompatibelt med opprettholdelse av denne responsen. Hvis det ikke oppstår bedring i pasientens tilstand i løpet av tre måneder, bør det overveies å seponere azatioprin. Hos pasienter med IBD bør imidlertid en behandlingsvarighet på minst tolv måneder overveies, og en behandlingsrespons vil muligens ikke være klinisk merkbar før etter tre til fire måneders behandling.

Nødvendig vedlikeholdsdosering kan variere fra mindre enn 1 mg/kg kroppsvekt/døgn til 3 mg/kg kroppsvekt/døgn, avhengig av hvilken klinisk tilstand som behandles og individuell pasientrespons, inkludert hematologisk toleranse.

Pediatrisk populasjon
Transplantasjoner
Doseringen hos barn er den samme som hos voksne (se pkt. 4.2 Voksne - Transplantasjoner).

Andre indikasjoner
Doseringen hos barn er den samme som hos voksne (se pkt. 4.2 Voksne - Andre indikasjoner).

Overvektige barn
Overvektige barn kan ha behov for doser i den øvre delen av doseområdet og det er derfor også anbefalt med grundig overvåking av behandlingsresponsen (se pkt. 5.2).

Eldre populasjon
Det er begrenset erfaring med bruk av azatioprin hos eldre pasienter. Selv om tilgjengelige data ikke gir holdepunkter for at insidensen av bivirkninger blant eldre pasienter er høyere enn blant andre

pasienter behandlet med azatioprin, er det tilrådelig å overvåke nyre- og leverfunksjonen, samt å vurdere en dosereduksjon dersom funksjonen er nedsatt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Da azatioprins farmakokinetikk ikke er formelt undersøkt ved nedsatt nyrefunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger. Da nedsatt nyrefunksjon kan medføre langsommere eliminasjon av azatioprin og dets metabolitter, bør det vurderes å redusere startdosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter skal overvåkes for doserelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Da azatioprins farmakokinetikk ikke er formelt undersøkt ved nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger. Da nedsatt leverfunksjon kan medføre langsommere eliminasjon av azatioprin og dets metabolitter, bør det vurderes å redusere startdosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter skal overvåkes for doserelaterte bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med TPMT-mangel
Pasienter med arvelig liten eller ingen tiopurin S-metyltransferase (TPMT)-aktivitet har økt risiko for alvorlig azatioprintoksisitet fra vanlige doser med azatioprin og har vanligvis behov for betydelig dosereduksjon. Den optimale startdosen for pasienter med homozygot mangel er ikke etablert (se pkt. 4.4 og 5.2).

De fleste pasienter med heterozygot TPMT-mangel kan tolerere anbefalte azatioprindoser, men det kan være nødvendig med dosereduksjon hos noen. Genotype- og fenotypetester av TPMT er tilgjengelige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med NUDT15-variant
Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig azatioprintoksisitet (se pkt. 4.4). Disse pasientene krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.4). Genotypisk testing av NUDT15-varianter kan overveies før oppstart av azatioprinbehandling. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Interaksjoner med andre legemidler
Når xantinoksidasehemmere, som allopurinol, og azatioprin administreres samtidig, er det svært viktig at kun 25 % av den vanlige dosen med azatioprin gis ettersom allopurinol senker katabolismehastigheten av azatioprin (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.
Azatioprin kan tas med mat eller på tom mage, men pasientene skal standardisere administrasjonsmåten. Noen pasienter blir kvalme første gang de tar azatioprin. Ved oral administrasjon synes kvalme å dempes ved inntak av tablettene etter måltider. Inntak av azatioprintabletter etter måltider kan imidlertid redusere oral absorpsjon, og det skal derfor overveies å overvåke terapeutisk effekt etter bruk av denne administrasjonsmåten (se pkt. 4.8).
Dosen skal ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.5). Azatioprin skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter melk eller meieriprodukter (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ved overfølsomhet overfor 6-merkaptopurin bør legen være oppmerksom på mulig overfølsomhet overfor azatioprin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Immunisering ved bruk av en levende vaksine kan potensielt forårsake infeksjon hos immunkompromitterte verter. Derfor er det ikke anbefalt å immunisere med levende vaksiner før minst 3 måneder etter avsluttet azatioprinbehandling (se pkt. 4.5).
Samtidig administrering av ribavirin og azatioprin er ikke anbefalt. Ribavirin kan redusere effekten og øke toksisiteten av azatioprin (se pkt. 4.5).

Overvåking
Grunnet risikoen for alvorlige bivirkninger ved bruk av azatioprin bør ikke legemidlet forskrives hvis ikke pasienten kan overvåkes nøye for toksiske effekter gjennom hele behandlingsforløpet.

Det bør legges spesiell vekt på å overvåke hematologisk respons og redusere vedlikeholdsdosen til lavest mulig nivå som er nødvendig for klinisk respons.

I de første 8 ukene av behandlingen må fullstendig blodtelling, inklusive trombocyttelling foretas en gang i uken eller hyppigere ved høye doser eller ved alvorlig nyre- og/eller leversykdom. Hyppigheten av blodtelling kan reduseres senere i behandlingen, men det foreslås å gjenta fullstendig blodtelling hver måned eller minst hver tredje måned.

Behandlingen bør avbrytes umiddelbart ved første tegn på et unormalt fall i blodtellinger da leukocytter og blodplater kan fortsette å synke etter at behandlingen er stoppet.

Pasienter som får azatioprin bør instrueres i umiddelbart å melde eventuelle tegn på infeksjon, uventede blåmerker eller blødninger eller andre symptomer på benmargshemming. Benmargshemming er reversibelt hvis azatioprin seponeres tidlig nok.

Azatioprin er hepatoksisk og leverfunksjonstester bør rutinemessig overvåkes under behandling. Hyppigere overvåking kan være tilrådelig for de med kjent leversykdom eller de som mottar en annen potensiell levertoksisk behandling. Pasienten bør anvises til å seponere azatioprin umiddelbart hvis gulsott forekommer.

Svangerskapskolestase er i enkelte tilfeller rapportert i forbindelse med azatioprinbehandling (se pkt. 4.6). Overvåking av 6-metyl merkaptopurin (6-MMP) skal vurderes ved forekomst av pruritus og forhøyede gallesyrenivåer i serum hos mor i andre trimester av graviditeten, for å stille diagnose tidlig og redusere innvirkningen på fosteret til et minimum. Dersom svangerskapskolestase forekommer, bør seponering vurderes.

Individer med en medfødt mangel på enzymet tiopurinmetyltransferase (TPMT) kan være uvanlig følsomme for azatioprins myelosuppressive effekt og utsatte for å utvikle rask benmargshemming etter oppstart av behandling med azatioprin. Dette problemet kan forverres dersom det samtidig gis legemidler som hemmer TPMT, som olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. En potensiell sammenheng mellom redusert TPMT-aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi er rapportert hos personer behandlet med 6-merkaptopurin (den aktive metabolitten til azatioprin) i kombinasjon med andre cytotoksiske midler (se pkt. 4.8). Enkelte laboratorier tilbyr testing for TPMT-mangel, selv om disse testene ikke er vist å kunne identifisere alle pasienter med risiko for alvorlig toksisitet. Det vil derfor fortsatt være nødvendig med nøye overvåking av blodverdiene. Det kan være nødvendig å redusere azatioprindosen når dette legemidlet kombineres med andre legemidler hvor den primære eller sekundære toksisteten er myelosuppresjon (se pkt. 4.5).

Pasienter med NUDT15-variant
Pasienter med nedarvet mutert NUDT15-gen har forhøyet risiko for alvorlig azatioprintoksisitet, for eksempel tidlig leukopeni og alopesi, fra konvensjonelle doser med tiopurinbehandling. De krever som regel en dosereduksjon, spesielt de som er homozygote for NUDT15-varianten (se pkt. 4.2). Frekvensen av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variasjon på ca. 10 % hos personer med østasiatisk opphav, 4 % hos personer med spansk opphav, 0,2 % hos personer

med europeisk opphav og 0 % hos personer med afrikansk opphav. I alle tilfeller må blodverdiene overvåkes nøye.

Overfølsomhet
Ved mistanke om tidligere overfølsomhetsreaksjon overfor 6-merkaptopurin, skal bruk av dets prodrug azatioprin, og motsatt, ikke anbefales med mindre det er bekreftet ved allergologiske tester at pasienten er overfølsom overfor det aktuelle legemidlet, og har testet negativt for det andre legemidlet.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon
Det anbefales å utvise forsiktighet ved administrering av azatioprin til pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon. En dosereduksjon bør vurderes hos disse pasientene og hematologisk respons bør overvåkes grundig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lesch-Nyhans syndrom
Begrenset viten tyder på at pasienter med mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferase (Lesch-Nyhan syndrom) ikke har nytte av azatioprin. Gitt disse pasientenes unormale metabolisme, er det derfor ikke fornuftig å anbefale bruk av azatioprin til disse pasientene.

Mutagenitet
Kromosomale avvik er vist hos både mannlige og kvinnelige pasienter behandlet med azatioprin. Det er vanskelig å vurdere azatioprins rolle ved utvikling av disse avvikene.

Kromosomale avvik, som forsvinner over tid, har vært demonstrert i lymfocytter fra avkom av pasienter behandlet med azatioprin. Bortsett fra i ekstremt sjeldne tilfeller, har ingen åpenbare fysiske bevis på avvik vært observert i avkom av pasienter behandlet med azatioprin.

Azatioprin og langbølget UV-stråling er vist å ha en synergistisk klastogen effekt hos pasienter som behandles med azatioprin ved en rekke sykdommer.

Karsinogenitet
Pasienter som mottar immunsuppressiv behandling, inkludert azatioprin har økt risiko for å utvikle lymfoproliferativ sykdom og andre maligniteter, spesielt hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposis og ikke-Kaposis) og livmorhalskreft in situ. Den økte risikoen ser ut til å ha en sammenheng med graden og varigheten av immunsuppresjon. Det har blitt rapportert at avbrytelse av immunsuppresjonen kan føre til delvis tilbakegang av den lymfoproliferative sykdommen.

Et behandlingsregime som inneholder flere immunsuppressive midler (inkludert tiopuriner) bør derfor brukes med forsiktighet ettersom dette kan føre til lymfoproliferative sykdommer, noen med rapportert dødelighet. En kombinasjon av flere immunsuppressive midler gitt samtidig øker risikoen for Epstein-Barr virus (EBV)-relatert lymfoproliferativ sykdom.

Pasienter som mottar flere immunsuppressive midler kan risikere for stor immunsuppresjon, og slik behandling bør derfor opprettholdes på laveste effektive nivå.

Pasienter med økt risiko for hudkreft bør som vanlig begrense hudens eksponering for sol- og UV-stråling. Pasientene bør derfor dekke til huden og bruke solkrem med høy faktor.

Det har vært rapportert hepatosplenisk T-cellelymfom ved bruk av azatioprin alene eller i kombinasjon med anti-TNF-midler eller andre immunsuppressiva. Selv om de fleste rapporterte tilfellene forekom i IBD-populasjonen, har det også vært tilfeller rapportert utenom denne populasjonen (se pkt. 4.8).

Makrofag aktiveringssyndrom
Makrofag aktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende tilstand som kan oppstå hos pasienter med autoimmune lidelser, spesielt hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD), og det kan potensielt være en økt mulighet for å utvikle tilstanden ved bruk av azatioprin. Hvis det er mistanke

om MAS eller dersom MAS oppstår, bør vurdering og behandling startes så tidlig som mulig, og behandling med azatioprin bør avsluttes. Legen bør være oppmerksom på symptomer på infeksjon som EBV og cytomegalovirus, ettersom dette er kjente triggere for MAS.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Administrasjon av purinanaloger (azatioprin og merkaptopurin) kan virke forstyrrende inn på metaboliseringen av niacin, og potensielt føre til nikotinsyremangel/pellagra. Noen få tilfeller er rapportert ved bruk av azatioprin, særlig hos pasienter med IBD (Crohns sykdom, ulcerøs kolitt). Pellagra bør vurderes som mulig diagnose hos pasienter med lokalisert pigmentert utslett (dermatitt); gastroenteritt (diaré); og omfattende nevrologiske mangler, inkludert kognitiv svikt (demens). Det må igangsettes hensiktsmessig medisinsk behandling med niacin/nikotinamidtilskudd, og vurderes å redusere dosen eller avbryte behandlingen med azatioprin.

Varicella Zoster Virusinfeksjon (se pkt. 4.8)
Infeksjoner med varicella zoster virus (VZV; vannkopper og helvetesild) kan bli alvorlige ved samtidig administrering av immunsuppressiva. Forsiktighet bør utvises spesielt med hensyn til følgende:

Før oppstart med immunsuppressiva bør legen undersøke om pasienten tidligere har hatt VZV. Serologiske tester kan være nyttige for å bestemme tidligere eksponering. Pasienter som ikke tidligere har vært eksponert bør unngå kontakt med individer med vannkopper eller helvetesild. Dersom pasienten har vært eksponert for VZV, må det utvises ekstra forsiktighet for å hindre at pasienten utvikler vannkopper eller helvetesild, og passiv immunisering med varicella zoster immunglobulin (VZIG) kan vurderes.

Dersom pasienten er infisert med VZV, bør det tas spesielle forholdsregler, som antiviral- og støttebehandling.

Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (PML)
PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-viruset, har vært rapportert hos pasienter som mottar azatioprin med andre immunsuppressive midler. Immunsuppressiv behandling bør tilbakeholdes ved første tegn eller symptomer som vitner om PML, og relevant evaluering iverksettes for å bekrefte en diagnose (se pkt. 4.8).

Hepatitt B (se pkt. 4.8)
Bærere av hepatitt B (definert som pasienter som har vært positive for hepatitt B overflateantigen [HBsAg] i mer enn seks måneder) eller pasienter med dokumentert tidligere HBV-infeksjon, som får immunsuppressiva har risiko for reaktivering av HBV-replikering, med asymptomatiske økninger i serumnivåer av HBV DNA og ALAT. Lokale retningslinjer kan vurderes, inklusive profylaktisk behandling med orale anti-HBV-midler.

Nevromuskulære blokkerende midler
Spesiell forsiktighet er påkrevd dersom azatioprin gis samtidig med legemidler med nevromuskulær blokkerende effekt slik som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suksametonium (også kjent som suksinylkolin) (se avsnitt 4.5). Anestesileger skal sjekke om deres pasienter bruker azatioprin før operasjoner.

Laktose
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mat, melk og meieriprodukter

Administrasjon av azatioprin sammen med mat kan redusere systemisk eksponering litt, men det er lite sannsynlig at dette har klinisk signifikans (se pkt. 4.8). Azatioprin kan derfor tas med mat eller på tom mage, men pasientene skal standardisere administrasjonsmåten. Dosen skal ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter da dette inneholder xantinoksidase, et enzym som metaboliserer 6–merkaptopurin og derfor kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av 6–merkaptopurin (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaksiner
Den immunsuppressive aktiviteten til azatioprin kan føre til en atypisk og potensielt skadelig respons på levende vaksiner. Det anbefales derfor at pasienter ikke får levende vaksiner før minst 3 måneder etter avsluttet azatioprinbehandling (se pkt. 4.4).

En svekket respons til drepte vaksiner er sannsynlig og en slik respons på hepatitt B-vaksiner har vært observert blant pasienter behandlet med en kombinasjon av azatioprin og kortikosteroider.

En liten klinisk studie tydet på at standard terapeutiske doser med azatioprin ikke negativt påvirket responsen på polyvalent pneumokokkvaksine, som vurdert basert på gjennomsnittlig anti-kapsulær spesifikk antistoffkonsentrasjon.

Effekt av samtidige legemidler på azatioprin

Ribavirin
Ribavirin hemmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), som fører til en lavere produksjon av aktive 6-tioguaninnukleotider. Alvorlig myelosuppresjon har vært rapportert etter samtidig administrasjon av azatioprin og ribavirin. Samtidig administrasjon er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Cytostatika/myelosuppressive midler (se pkt. 4.4)
Hvis mulig skal samtidig administrasjon av cytostatiske legemidler, eller legemidler som har en myelosuppressiv effekt, som pencillamin, unngås. Det er motstridende kliniske rapporter om interaksjoner, som fører til alvorlige hematologiske avvik, mellom azatioprin og trimetoprim/sulfametoksazol.

Det har vært enkeltrapporter som indikerer at hematologiske avvik kan utvikles på grunn av samtidig administrasjon med azatioprin og ACE-hemmere.
Det har blitt foreslått at cimetidin og indometacin kan ha myelosuppressive effekter som kan øke ved samtidig administrasjon av azatioprin.

Allopurinol/oksipurinol/tiopurinol og andre xantinoksidasehemmere
Xantinoksidaseaktiviteten hemmes av allopurinol, oksipurinol og tiopurinol, noe som fører til redusert konvertering av biologisk aktiv 6-tioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-tiourinsyre.

Når allopurinol, oksipurinol og/eller tiopurinol gis samtidig med 6-merkaptopurin eller azatioprin bør dosen av 6-merkaptopurin og azatioprin reduseres til 25 % av den opprinnelige dosen (se pkt. 4.2).

Basert på ikke-kliniske data kan andre xantinoxidasehemmere, slik som febuksostat, forlenge aktiviteten av azatioprin og potensielt resultere i forverring av benmargssuppresjon. Samtidig bruk er ikke anbefalt da det ikke foreligger tilstrekkelig data til å fastslå en adekvat dosereduksjon av azatioprin.

Aminosalisylat
Det foreligger *in vitro* og *in vivo* bevis for at aminosalisylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hemmer TPMT-enzymet. Derfor kan det være nødvendig å vurdere lavere doser av azatioprin ved samtidig administrering med aminosalisylatderivater (se pkt. 4.4).

Metotreksat
Metotreksat (20 mg/m² oralt) økte 6-merkaptopurins AUC med omtrent 31 % og metotreksat (2 eller 5 g/m² intravenøst) økte 6-merkaptopurins AUC med henholdsvis 69 og 93 %.

Infliksimab
det er observert en interaksjon mellom azatioprin og infliksimab. Pasienter som fikk azatioprin fikk forbigående økning i nivået av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolitt av azatioprin) og en reduksjon i gjennomsnittlig leukocyttall de første ukene etter infliksimabinfusjon, som returnerte til tidligere nivå etter 3 måneder.

Nevromuskulære blokkerende midler
Det er kliniske holdepunkter for at azatioprin motvirker effekten av ikke-depolariserende muskelrelakserende midler. Eksperimentelle data bekrefter at azatioprin reverserer nevromuskulær blokade forårsaket av ikke-depolariserende midler, og viser at azatioprin forsterker nevromuskulær blokade forårsaket av depolariserende midler (se avsnitt 4.4).

Azatioprins effekt på andre legemidler

Antikoagulanter
Hemming av den antikoagulerende effekten av warfarin og acenokumarol har vært rapportert ved samtidig administrering med azatioprin. Derfor kan det være nødvendig med høyere doser av antikoagulantet. Det anbefales at koagulasjonstester overvåkes grundig når antikoagulanter administreres samtidig med azatioprin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Betydelig transplacental og transamniotisk overføring av azatioprin og dets metabolitter fra moren til fosteret er påvist.

Azatioprin skal ikke gis til pasienter som er gravide eller som kan komme til å bli gravide i nær framtid uten en grundig vurdering av risiko mot nytte.

Holdepunktene for azatioprins teratogenitet hos mennesker er tvetydige. Som med all cytotoksisk kjemoterapi, skal det anbefales adekvat antikonsepsjon når en av partene får azatioprin.

Svangerskapskolestase er av og til rapportert i forbindelse med azatioprinbehandling. Ved tidlig diagnostisering og seponering av azatioprinbehandling kan innvirkningen på fosteret reduseres til et minimum. Dersom svangerskapskolestase bekreftes, bør~~,~~ derfor seponering vurderes (se pkt. 4.4).

Mutagenitet
Kromosomale avvik, som forsvinner over tid, har vært demonstrert i lymfocytter fra avkom av pasienter behandlet med azatioprin. Bortsett fra i ekstremt sjeldne tilfeller, har ingen åpenbare fysiske bevis på avvik vært observert i avkom av pasienter behandlet med azatioprin. Azatioprin og langbølget UV-stråling er vist å ha en synergistisk klastogen effekt hos pasienter som behandles med azatioprin ved en rekke sykdommer (se pkt. 4.4).

Det er rapportert prematur fødsel og lav fødselsvekt etter at moren hadde vært eksponert for azatioprin, spesielt i kombinasjon med kortikosteroider. Det er også rapportert spontane aborter etter at enten mor eller far hadde vært eksponert.

Leukopeni og/eller trombocytopeni har blitt rapportert hos en viss andel av nyfødte til mødre som fikk azatioprin under graviditeten. Ekstra grundig hematologisk overvåking anbefales under graviditet.

Amming

6-merkaptopurin er påvist i kolostrum og morsmelk hos kvinner som har fått azatioprinbehandling. Tilgjengelige data har vist at det utskilte nivået i morsmelk er lavt. Fra de begrensede tilgjengelige data, anses en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes usannsynlig, men kan ikke utelukkes.

Det anbefales at kvinner som får azatioprin unngår å amme, med mindre fordelene oppveier mulig risiko.

Dersom det tas en beslutning om å amme, skal spedbarnet som ammes overvåkes nøye for tegn på immunsuppresjon, leukopeni, trombocytopeni, hepatotoksitet, pankreatitt og andre symptomer på 6-merkaptopurineksponering, siden 6-merkaptopurin er et kraftig immunsuppressiv.

Fertilitet
Den spesifikke effekten av azatioprinbehandling på fertilitet hos mennesker er ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det foreligger ingen data på azatioprins påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. En skadelig effekt på disse aktivitetene kan ikke forutsis ut fra azatioprins farmakologi.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
For dette preparatet foreligger det ingen nyere klinisk dokumentasjon som kan brukes til hjelp ved bestemmelse av frekvens av bivirkninger. Bivirkninger kan variere i insidens avhengig av indikasjon.

De viktigste bivirkningene er benmargshemming, hyppigst i form av leukopeni, trombocytopeni eller anemi; virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner; livstruende leverskade; overfølsomhet, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Bivirkningstabell
Følgene konvensjon er brukt til klassifisering av frekvens:
Svært vanlige ≥ 1/10
Vanlige ≥ 1/100 og < 1/10
Mindre vanlige ≥ 1/1000 og < 1/100
Sjeldne ≥ 1/10 000 og < 1/1000
Svært sjeldne < 1/10 000
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organsystem	**Frekvens**	**Bivirkninger**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Virus-, sopp- eller bakterieinfeksjoner hos transplanterte pasienter som får azatioprin i kombinasjon med andre immunosuppressiva
	Mindre vanlige	Virus-, sopp- eller bakterieinfeksjoner i andre pasientgrupper
	Svært sjeldne	Tilfeller av JC virus-assosiert PML har vært rapportert etter bruk av azatioprin i kombinasjon med andre immunsuppressive midler (se pkt. 4.4).
Godartede, ondartede og uspesifisert svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Svulster inkludert lymfoproliferativ sykdom, hudkreft (melanom og non-melanom), sarkom (Kaposis og non-Kaposis) og livmorhalskreft *in situ*, akutt myeloid leukemi og myelodysplasi (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Hepatosplenisk T-cellelymfom (se pkt. 4.4)
Sykdommer i blod og	Svært vanlige	Benmargshemming, leukopeni

Organsystem	Frekvens	Bivirkninger
lymfatiske organer	Vanlige	Trombocytopeni
	Mindre vanlige	Anemi
	Sjeldne	Agranulocytose, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Svært sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Pellagra (se pkt. 4.4)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Reversibel pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme
	Mindre vanlige	Pankreatitt
	Svært sjeldne	Kolitt, divertikulitt og tarmperforasjon hos transplanterte pasienter, alvorlig diaré hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Kolestase
	Sjeldne	Livstruende leverskade
Undersøkelser	Mindre vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Alopesi
	Ikke kjent	Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose), fotosensitivitet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Pasienter som får azatioprin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva, spesielt kortikosteroider, har vist økt mottakelighet for virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner, inkludert alvorlige eller atypiske infeksjoner, reaktivering av VZV, hepatitt B og andre infeksiøse agens (se også pkt. 4.4).

Godartede og ondartede svulster (inkludert cyster og polypper)

Det har vært sjeldne rapporter om akutt myeloid leukemi og myelodysplasi (noen i forbindelse med kromosomale avvik).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Behandling med azatioprin kan gi doseavhengig, vanligvis reversibel benmargshemming, vanligvis med leukopeni, men noen ganger anemi og trombocytopeni, og i sjeldne tilfeller agranulocytose, pancytopeni og aplastisk anemi. Dette skjer spesielt hos pasienter predisponert for myelotoksisitet, slik som de med TPMT-mangel, nyre- eller leversvikt og hos pasienter hvor det ikke lykkes å redusere dosen av azatioprin ved samtidig allupurinolbehandling.

Reversible, doserelaterte økninger i gjennomsnittlig korpuskulært volum og hemoglobininnhold i røde blodceller har forekommet i forbindelse med behandling med azatioprin. Megaloblastiske

benmargsforandringer har også blitt observert, men alvorlig megaloblastisk anemi og erytroid hypoplasi forekommer sjelden.

Forstyrrelser i immunsystemet

Flere forskjellige kliniske syndromer, som synes å være idiosynkratiske manifestasjoner av overfølsomhet, har blitt beskrevet av og til etter administrasjon av azatioprin tabletter og injeksjon. Kliniske kjennetegn er generell sykdomsfølelse, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, feber, stivhet, eksantem, utslett, erythema nodosum, vaskulitt, myalgi, artralgi, hypotensjon, nyredysfunksjon, leverdysfunksjon og kolestase (se Sykdommer i lever og galleveier).

Ved flere tilfeller har gjentatt bruk bekreftet en sammenheng med azatioprin.

Umiddelbar seponering av azatioprin og oppstart av behandling for å opprettholde sirkulasjonen har ført til bedring i de fleste av tilfellene.

Annen uttalt underliggende patologi har vært medvirkende årsak til de svært sjeldne tilfeller av dødsfall som er rapportert.
Etter en overfølsomhetsreaksjon overfor azatioprin tabletter og injeksjon, bør behovet for vedvarende behandling vurderes nøye for hver enkelt pasient.

Gastrointestinale sykdommer

Noen pasienter blir kvalme første gang de tar azatioprin. Ved oral administrasjon synes kvalme å dempes ved inntak av tablettene etter måltider. Inntak av azatioprintabletter etter måltider kan imidlertid redusere oral absorpsjon, og det skal derfor overveies å overvåke terapeutisk effekt etter bruk av denne administrasjonsmåten (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.2).

Alvorlige komplikasjoner som kolitt, diverkulitt og tarmperforasjon har blitt beskrevet hos transplanterte som får immunsuppressiv behandling. Etiologien er imidlertid ikke kjent. Høy-dose kortikosteroider kan ha betydning. Alvorlig diaré, som kommer tilbake ved gjentatt behandling, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med azatioprin for inflammatorisk tarmsykdom. Muligheten for at forverring av symptomene kan skyldes legemidlet bør tas i betraktning ved behandlig av slike pasienter.

Pankreatitt har blitt rapportert hos en liten prosentandel av pasienter som behandles med azatioprin, spesielt hos nyretransplanterte pasienter og hos de som har fått diagnostisert inflammatorisk tarmsykdom.

Sykdommer i lever og galleveier

Kolestase og forverring av leverfunksjon har av og til blitt rapportert i forbindelse med behandling med azatioprin og er vanligvis reversibelt ved seponering. Dette kan ha sammenheng med symptomer på en overfølsomhetsreaksjon (se Forstyrrelser i immunsystemet).

Sjeldne, men livstruende leverskader i forbindelse med langvarig bruk av azatioprin, har primært blitt beskrevet hos transplanterte pasienter. Histologiske funn inkluderer sinusoidal dilatasjon, peliosis hepatis, veneokklusjon og nodulær regenerativ hyperplasi. I noen tilfeller har seponering av azatioprin resultert i en enten midlertidig eller permanent forbedring av leverhistologi og -symptomer.

Hud- og underhudssykdommer

Håravfall har ved flere anledinger blitt beskrevet hos pasienter som får azatioprin og andre immunsuppressive legemidler. I mange tilfeller har tilstanden bedret seg spontant til tross for vedvarende behandling.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Uforklarlig infeksjon, sår i halsen, blåmerker og blødninger er hovedtegnene på overdosering med azatioprin, og skyldes benmargshemming som kan være maksimal etter 9 til 14 dager. Det er mer sannsynlig at disse symptomene manifesteres etter kronisk overdosering enn etter en enkelt akutt overdosering. Det er rapportert at en pasient inntok en enkelt overdosering på 7,5 g azatioprin. Umiddelbare toksiske effekter av denne overdoseringen var kvalme, oppkast og diaré, etterfulgt av mild leukopeni og mindre avvik i leverfunksjon. Restituering var uten sekvele.

Behandling

Da det ikke finnes noe spesifikt antidot skal blodtellinger overvåkes grundig og generelle støttetiltak, sammen med relevant blodoverføring, skal iverksettes om nødvendig. Aktive tiltak (som bruk av aktivt kull) er muligvis ikke effektivt ved overdosering av azatioprin, med mindre prosedyren kan gjennomføres i løpet av 60 minutter etter inntak.

Videre behandling skal utføres etter klinisk indikasjon eller som anbefalt av nasjonal giftinformasjonssentral, hvis tilgjengelig.

Nytten av dialyse hos pasienter som har tatt en overdose med azatioprin er ikke kjent, selv om azatioprin er delvis dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNMODULERENDE MIDLER, IMMUNSUPPRESSIVER, Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X01

Virkningsmekanisme

Azatioprin er et pro-legemiddel av 6-merkaptopurin (6-MP). 6-MP er inaktivt, men virker som en purinantagonist og krever cellulært opptak og intracellulær anabolisme til tioguanin-nukleotider (TGN) for immunsuppresjon. TGN og andre metabolitter (f.eks. 6-metyl-mekaptopurin ribonnukleotider) hemmer de novo purinsyntese og purin-nukleotide interkonversjoner. TGN blir også innlemmet i nukleinsyrer og dette bidrar til de immunsuppressive effektene av legemidlet. Andre potensielle mekanismer av azatioprin inkluderer

- hemming av flere trinn i nukleinsyre-biosyntesen.

Det kan ta flere uker eller måneder før effekten av behandlingen blir evident (synlig/evaluerbar).

Aktiviteten av metylnitroimidazol-halvdelen, en metabolitt av azatioprin, men ikke 6-MP, er ikke klart definert. Men i flere systemer ser det ut til å modifisere aktiviteten av azatioprin sammenlignet med den fra 6-MP.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Azatioprin absorberes godt etter oral administrasjon. Selv om det ikke finnes noen studier på effekten av mat med azatioprin, har det vært utført farmakokinetiske studier med 6-merkaptopurin som er relevante for azatioprin. Gjennomsnittlig relativ biotilgjengelighet av 6-merkaptopurin var omtrent 27 % lavere etter administrering sammen med mat og melk sammenlignet med nattlig faste. 6-merkaptopurin er ikke stabilt i melk på grunn av tilstedeværelse av xantinoksidase (30 % nedbryting innen 30 minutter) (se pkt. 4.2). Azatioprin kan tas med mat eller på tom mage, men pasientene skal standardisere administrasjonsmåten. Dosen skal ikke tas sammen med melk eller meieriprodukter (se pkt. 4.2).

Etter oral administrasjon av [^{35}S]-azatioprin, oppstår maksimal radioaktivitet i plasma etter 1-2 timer og avtar med en halveringstid på 4-6 timer. Dette er ikke et estimat for halveringstiden til azatioprin, men gjenspeiler eliminasjon fra plasma av azatioprin og legemidlets [^{35}S]-holdige metabolitter. Som følge av den raske og omfattende metabolismen av azatioprin, består kun en fraksjon av radioaktiviteten som måles i plasma av umetabolisert legemiddel. Studier hvor plasmakonsentrasjonen av azatioprin og 6-merkaptopurin har blitt fastslått etter intravenøs administrasjon av azatioprin, har anslått at gjennomsnittlig plasmahalveringstid for azatioprin er i området 6-28 minutter og gjennomsnittlig plasmahalveringstid for 6-merkaptopurin er i området 38-114 minutter.

Azatioprin utskilles hovedsakelig som 6-tiourinsyre i urin. 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol har også blitt påvist i urin som et mindre vesentlig utskilt produkt. Dette indikerer at azatioprin ikke utelukkende spaltes ved nukleofilt angrep mot 5-posisjonen i nitroimidazolringen med dannelse av 6-merkaptopurin og 1-metyl-4-nitro-5-(S-glutationyl)imidazol, men at en liten andel av legemidlet kan spaltes mellom S-atomet og purinringen. Kun en liten andel av den administrerte dosen av azatioprin utskilles umetabolisert i urin.

Biotransformasjon

Tiopurin S-metyltransferase (TPMT)
TPMT aktivitet er omvendt relatert til 6-merkaptopurinderivert tioguanin-nukleotidkonsentrasjon i røde blodceller, hvor høyere tioguanin-nukleotidkonsentrasjoner fører til større reduksjoner i hvite blodceller og nøytrofiltall. Individer med TPMT-mangel utvikler svært høye cytotoksiske tioguaninnukleotidkonsentrasjoner.

Genotypetesting kan fastslå allelemønsteret hos en pasient. Tre alleler – TPMT*2, TPMT*3A og TPMT*3C – svarer for omtrent 95 % av individene som har reduserte nivåer av TPMT-aktivitet. Omtrent 0,3 % (1:300) av pasientene har to ikke-funksjonelle alleler (homozygotmangel) av TPMT-genet og har liten eller ingen sporbar enzymaktivitet. Omtrent 10 % av pasientene har et ikke-funksjonelt TPMT-allele (heterozygot) som fører til lav eller middels TPMT-aktivitet og 90 % av individer har normal TPMT-aktivitet med to funksjonelle alleler. Det kan også være en gruppe på omtrent 2 % som har svært høy TPMT-aktivitet. Fenotypetesting fastslår nivået av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i røde blodceller og kan også være informativt (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon - Overvektige barn:

I en amerikansk klinisk studie ble 18 barn (3 til 14 år) fordelt jevnt inn i to grupper med et vekt-til-høyde forhold som enten var over eller under 75. prosentilen. Hvert barn var på vedlikeholdsbehandling med 6-merkaptopurin, og dosen ble beregnet på grunnlag av kroppsoverflaten deres. Gjennomsnittlig AUC (0-∞) av 6-merkaptopurin i gruppen over 75. prosentilen var 2,4 ganger lavere enn i gruppen under 75. prosentilen. Derfor kan det være nødvendig med en azatioprindose i den øvre delen av doseområdet for barn som anses å være overvektige, og en grundig overvåking av behandlingsresponsen er anbefalt (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Studier med azatioprin har ikke vist noen endring i farmakokinetikken til 6-merkaptopurin hos uremiske pasienter sammenlignet med nyretransplanterte pasienter. Ettersom lite er kjent om de aktive metabolittene til azatioprin ved nedsatt nyrefunksjon, bør det vurderes å redusere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Azatioprin og/eller dets metabolitter elimineres ved hemodialyse, hvor omtrent 45 % av radioaktive metabolitter elimineres i løpet av 8 timer med dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
En studie med azatioprin ble utført på tre grupper med nyretransplanterte pasienter: de uten leversykdom, de med nedsatt leverfunksjon (men ingen cirrhose) og de med nedsatt leverfunksjon og cirrhose. Studien viste at 6-merkaptopurineksponeringen var 1,6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (men ingen cirrhose) og 6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og cirrhose, sammenlignet med pasienter uten leversykdom. Derfor bør det vurderes å redusere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet
Studier med drektige rotter, mus og kaniner med azatioprin i doser fra 5 til 15 mg/kg kroppsvekt/døgn i organogeneseperioden har vist varierende grad av fostermisdannelser. Teratogenitet vistes hos kaniner ved 10 mg/kg kroppsvekt/døgn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne: Laktose, maisstivelse, pregelatinisert stivelse, magnesiumstearat, stearinsyre

Drasjélag: Hypromellose, makrogol.

25 mg tabletter inneholder i tillegg: Titandioksid, jernoksid (rødt), jernoksid (gult)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC.
Oppbevares beskyttet mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

25 mg: Blisterpakning med 50 tabletter
50 mg: Blisterpakning med 50 tabletter og 100 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Se egne retningslinjer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 7259
50 mg: 5080

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25 mg:06.04.1988/06.04.2003
50 mg: 09.08.1968/06.04.2003

10. OPPDATERINGSDATO

28.11.2022