

Azathioprin 1A Farma

R F**Sandoz AS**

Filmdragerad tablett 75 mg

(Ljusgul, rund tablett med brytskåra.)

Immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Azatioprin

ATC-kod:

L04AX01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Azathioprin 1A Farma filmdragerad tablett 75 mg och 100 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2018-11-01.*

Indikationer

Azathioprin 1A Farma är indicerat som immunsuppressiv behandling som tillägg till immunsuppressiva preparat som är grundläggande i behandlingen.

Azathioprin 1A Farma är indicerat i kombination med andra immunosuppressiva ämnen som profylax mot transplantatavstötning hos patienter som fått allogena njure-, lever-, hjärt-, lung- eller pankreastransplantat.

Azathioprin 1A Farma används som en immunosuppressiv antimetabolit antingen ensamt eller, vanligare, i kombination med andra substanser (vanligen kortikosteroider) och/eller procedurer som påverkar immunsvaret. Terapeutisk effekt kan ibland ses först efter veckor eller månader och innefatta en steroidbesparande effekt, och därigenom minska toxiciteten förknippad med hög dos och långvarig användning av kortikosteroider.

Azathioprin 1A Farma är indicerat antingen ensamt eller i kombination med kortikosteroider och/eller andra läkemedel och behandlingar i svåra fall av följande sjukdomar, hos patienter som inte tål steroider eller som är beroende av steroider hos vilka det terapeutiska svaret är otillräckligt trots behandling med höga doser steroider:

- svår aktiv reumatoid artrit som inte kan kontrolleras med mindre toxiska substanser (sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, DMARD)
- svår eller måttligt svår inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller Ulcerös colit)
- systemisk lupus erytematosus
- dermatomyosit och polymyosit
- autoimmun kronisk aktiv hepatit
- polyarteritis nodosa
- autoimmun hemolytisk anemi
- kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen azatioprin, 6-merkaptopurin (metabolit av azatioprin) eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt Innehåll.
- Svåra infektioner
- Svårt nedsatt lever- eller benmärgsfunktion
- Pankreatit
- Alla levande vacciner, särskilt BCG, smittkoppor, gula febern
- Graviditet om inte nyttan överväger riskerna (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning)
- Amning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning)

Dosering

Dosering

Transplantation:

Beroende på vilken immunosuppressiv regim som valts kan en dos på upp till 5 mg/kg kroppsvikt/dag ges första dagen av behandlingen. Underhållsdosen kan variera från 1-4 mg/kg kroppsvikt/dag och måste justeras enligt kliniska krav och hematologisk tolerans.

Bevis tyder på att Azathioprin 1A Farma-behandling ska ges under obegränsad tid, även om endast låga doser är nödvändiga, på grund av risken för avstötning av transplantatet.

Andra tillstånd:

Generellt är startdosen 1-3 mg/kg kroppsvikt/dag och ska justeras efter kliniskt svar (vilket kanske inte ses förrän efter veckor eller månader) och hematologisk tolerans.

När det terapeutiska svaret är uppenbart bör det övervägas att minska underhållsdosen till lägsta möjliga som är förenlig med upprätthållen respons. Om ingen förbättring inträffar för patientens tillstånd inom tre till sex månader bör man överväga att sätta ut läkemedlet.

Underhållsdosen som behövs kan variera från mindre än 1 mg/kg kroppsvikt/dag till 3 mg/kg kroppsvikt/dag beroende på sjukdomen som behandlas och den enskilda patientens svar inklusive hematologisk tolerans.

För behandling av kronisk aktiv hepatit är dosen vanligen mellan 1,0 och 1,5 mg/kg kroppsvikt/dag.

Patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion:

Hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion ska dosen som ges ligga i den lägre delen av normalintervallet. Azathioprin 1A Farma är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter med NUDT15-variant:

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

Pediatrik population:

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användning av Azathioprin 1A Farma för behandling av juvenil kronisk artrit, systemisk lupus erytematosus, dermatomyosit och polyarteritis nodosa.

Angående andra indikationer gäller de givna dosrekommendationerna för barn och ungdomar såväl som för vuxna.

Äldre:

Det finns ingen särskild information om hur äldre patienter tolererar Azathioprin 1A Farma. Det rekommenderas att dosen som används ska vara i den nedre delen av normalintervallet (för kontroll av blodvärden, se avsnitt Varningar och försiktighet).

När allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol ges samtidigt med azathioprin, måste dosen azathioprin minskas till en fjärdedel av ursprunglig dos (se avsnitt Interaktioner).

Det kan ta veckor eller månader innan kliniskt svar ses.

Läkemedlet kan ges under lång tid förutsatt att patienten tolererar preparatet.

Utsättning av Azathioprin 1A Farma ska alltid vara en gradvis process som genomförs under noggrann övervakning.

Delning av tablettarna ska undvikas. Om delning av tablettarna är nödvändig, undvik hudkontamination och inhalation av tablettpartiklar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Hållbarhet, förvaring och hantering).

För lämplig långtidsbehandling ska, om nödvändigt, annat preparat innehållande 25 mg azatioprin användas.

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletten ska tas med minst ett glas vätska (200 ml).

Tabletten ska tas vid måltid för att minska risken för illamående.

Varningar och försiktighet

Det finns möjliga risker med behandling av Azathioprin 1A Farma filmdragerade tabletter. De ska därför inte förskrivas om inte patienten kan kontrolleras på lämpligt sätt för toxiska effekter under behandlingstiden.

- Under de första åtta behandlingsveckorna ska en komplett blodstatus, inklusive blodplättar, tas minst en gång i veckan. Det ska kontrolleras oftare:
 - om höga doser används
 - hos äldre
 - om njurfunktionen är nedsatt
 - om leverfunktionen är milt till måttligt nedsatt (se även avsnitt Dosering och administrationsätt och Farmakokinetik).
 - om benmärgsfunktionen är milt till måttligt nedsatt (se även avsnitt Dosering och administrationsätt).
 - hos patienter med hypersplenism. Frekvensen för blodstatuskontrollerna kan minskas efter 8 veckor. Det rekommenderas att komplett blodstatus upprepas månatligen eller åtminstone i intervaller om inte mer än 3 månader. Patienter måste uppmanas att kontakta läkare omedelbart om sår i halsen, feber, infektioner, blåmärken,

blödningar eller andra tecken på benmärgshämning uppstår.

- Särskilt hos patienter med leverdysfunktion ska leverfunktionen kontrolleras regelbundet.
- Det finns individer med en nedärvd brist på enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) som kan vara ovanligt känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin och benägna att utveckla snabb benmärgsdepression efter behandlingsstart med azatioprin. Detta problem kan förstärkas vid samadministrering med läkemedel som hämmar TPMT såsom olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Det har även rapporterats att minskad TPMT-aktivitet ökar risken för sekundära leukemier och myelodysplasi hos individer som får 6-merkaptupruin (den aktiva metaboliten av azatioprin) i kombination med andra cytotoxiska medel (se avsnitt Biverkningar).
- Begränsade data tyder på att Azathioprin 1A Farma inte är effektivt hos patienter med ärftlig hypoxantinguanin-fosforibosyltransferasbrist (Lesch-Nyhans syndrom). Därför ska inte Azathioprin 1A Farma användas hos dessa patienter.
- Koagulering ska noggrant övervakas när antikoagulantia av kumarintyp ges samtidigt med Azathioprin 1A Farma (se avsnitt Interaktioner).
- Utsättning av Azathioprin 1A Farma kan ge allvarlig försämring av tillståndet, t.ex. vid systemisk lupus erytematosus med nefrit, dermatomyosit och polymyosit, Chrons sjukdom, ulcerös kolit, polyarteritis nodosa, kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura, autoimmun hemolytisk anemi, svår aktiv reumatoid artrit eller autoimmun hepatit.

- Utsättning av Azathioprin 1A Farma ska alltid vara en gradvis process som genomförs under noggrann kontroll.
- Om inaktiverade eller toxoida vacciner ges tillsammans med Azathioprin 1A Farma ska immunsvaret alltid kontrolleras genom titerbestämning.
- Ett ökat antal hudtumörer har förekommit hos patienter under behandling med Azathioprin 1A Farma. De har huvudsakligen uppkommit på hudområden som har exponerats för solljus. Patienter ska varnas för otillbörlig exponering för solljus eller UV-ljus och huden ska undersökas med regelbundna intervall (se även avsnitt Biverkningar).
- Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med obehandlade akuta infektioner (se även avsnitt Kontraindikationer).
- Patienter med samtidig cytotoxisk behandling ska endast ges Azathioprin 1A Farma under övervakning.
- Patienter som behandlas med 6-merkaptopurin som monoterapi eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, inklusive kortikosteroider, har visat ökad känslighet för infektioner med virus, svamp och bakterier, inklusive svår eller atypisk infektion, och viral reaktivering. Den infektiösa sjukdomen och komplikationer kan vara svårare hos dessa patienter än hos icke behandlade patienter. Tidigare varicella zoster-exponering eller -infektion bör beaktas före inledning av behandling. Lokala riktlinjer för bl.a. förebyggande behandling kan övervägas vid behov. Serologisk testning för hepatit B före inledning av behandling bör övervägas. Lokala riktlinjer för bl.a. förebyggande behandling kan övervägas i fall som genom serologisk testning bekräftats vara positiva. Fall av neutropen sepsis har rapporterats hos patienter som fått 6-merkaptopurin för behandling av akut lymfatisk leukemi.

Tidigare exponering för eller infektion med varicella zoster-virus bör beaktas innan behandling inleds. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling vid behov. Serologisk testning innan behandling inleds bör övervägas när det gäller hepatit B. Lokala riktlinjer kan beaktas, inklusive profylaktisk behandling för fall som har bekräftats positiva med serologisk testning. Fall av neutropen sepsis har rapporterats bland patienter som fått 6-merkaptopurin för akut lymfatisk leukemi.

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet (se även avsnitt Biverkningar)

Kromosomala avvikelser har setts hos både manliga och kvinnliga patienter som behandlas med azatioprin. Det är svårt att utvärdera betydelsen av azatioprin i utvecklingen av dessa avvikelser.

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat azatioprin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och uterin livmodershalscancer *in situ*. Den högre risken verkar vara relaterad

till immunsuppressionens grad och duration. Det har rapporterats att avbrott av immunsuppressionen kan ge partiell regression av den lymfoproliferativa sjukdomen.

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

Makrofagaktiveringssyndrom

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

Observera vid hantering av läkemedlet:

Azatioprin är mutagent och potentiellt karcinogent. Vid hantering av substansen måste lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas. Detta ska beaktas särskilt för gravida sjuksköterskor (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Om den filmdragerade tabletten måste delas måste hudkontakt med tabletteddamm eller den avbrutna sidan av tabletten undvikas

(se avsnitt Dosering och administrationssätt och Hållbarhet, förvaring och hantering).

Laktos

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

Interaktioner

- a. Allopurinol, oxipurinol och tiopurinol har en hämmande effekt på metabolismen av azatioprin genom att blockera enzymet xantinoxidas. Om allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt med azatioprin ska dosen azatioprin minskas till en fjärdedel av den normala dosen.
- b. Det finns kliniska bevis för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia såsom kurare, d-tubokurarin och pancuronium. Experimentella data bekräftar att azatioprin vänder den neuromuskulära blockaden som fåtts av d-tubokurarin och visar att azatioprin förstärker den neuromuskulära blockaden framkallad av succinylkolin. Patienter bör rådas att informera deras narkosläkare om deras behandling med Azathioprin 1A Farma före kirurgi.
- c. Om azatioprin kombineras med andra immunosuppressiva, såsom ciklosporin eller takrolimus måste den ökade risken av kraftig immunosuppression tas i beaktande.
- d. Interaktioner har setts mellan azatioprin och infliximab vid behandling av Crohns sjukdom. Patienter som får pågående azatioprin fick en gradvis ökning av 6-TGN-nivåerna (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och sänkningar av genomsnittligt leukocytvärde de första veckorna

efter en infliximabinfusion, men som återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

- e. Det finns en risk för ökad myelosuppressiv effekt av azatioprin, som ett resultat av inhibering av dess hepatiska metabolism, om azatioprin ges samtidigt med aminosalicylatderivat såsom olsalazin, mesalazin och sulfasalazin (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- f. Hämmning av den antikoagulantiska effekten av warfarin och fenprokumon har rapporterats om det ges samtidigt med azatioprin och därför ska koagulationen kontrolleras noga.
- g. Samtidig behandling med azatioprin och ACE-hämmare, trimetoprim/sulfametoxazol, cimetidin eller indometacin ökar risken för myelosuppression. (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- h. Samtidig behandling med azatioprin och substanser med myelosuppressiv/cytotoxiska egenskaper kan förstärka de myelotoxiska effekterna. Detta gäller också för myelosuppressiva behandlingar som avslutats kort tid före behandlingsstart med azatioprin (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- i. Det har visats att furosemid minskar metabolismen av azatioprin i human levervävnad in vitro. Den kliniska relevansen av detta är inte känd.
- j. Den immunosuppressiva aktiviteten hos azatioprin kan leda till en atypisk och möjligen skadlig respons på levande vacciner och därför, av teoretiska skäl, är administrering av levande vacciner till patienter behandlade med azatioprin kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

k. Ett minskat svar på avdödade vacciner är troligt och ett sådant svar på hepatit B-vaccin har setts hos patienter som behandlats med en kombination av azatioprin och kortikosteroider.

En liten klinisk studie har visat att gängse terapeutiska doser av azatioprin inte påverkar responsen på polyvalenta pneumokock-vaccin på ett skadligt sätt, vid utvärdering baserad på genomsnittlig anti-kapsulärspecifik antikropps-koncentration (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kategori D.

Azathioprin 1A Farma får inte användas vid graviditet utan noggrann utvärdering av risker och nytta (se avsnitt Kontraindikationer).

I djurstudier var azatioprin teratogent och embryotoxiskt (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Azathioprin och dess metaboliter har hittats i låga koncentrationer i fostrets blod och fostervattnet efter administrering till modern.

Leukopeni och/eller trombocytopeni har rapporterats hos ett antal nyfödda vars mödrar fått azatioprin under graviditeten. Extra noggrannhet i hematologisk övervakning av modern och en dosminskning vid leukopeni tillråds vid graviditet.

Preventivmedel måste användas av både manliga och kvinnliga patienter i fertil ålder, och i minst 3 månader efter behandlingsavslut med azatioprin.

Detta gäller också patienter med nedsatt fertilitet på grund av kronisk uremi, då det vanligtvis återgår till det normala efter transplantation.

Azatioprin har rapporterats påverka effektiviteten av intrauterina preventivmedel. Därför rekommenderas det att använda ett annat eller ytterligare preventivmedel.

Efter *in utero* exponering av azatioprin i kombination med prednison ses en temporär nedsättning av immunfunktionen. Intra-uterin tillväxthämning och prematur födsel har rapporterats i fall med behandling av azatioprin tillsammans med prednisolon. Långtidskonsekvenser av dessa egenskaper hos azatioprin är inte kända, men många barn som exponerats för substansen *in utero* har nu nått tioårsåldern utan några rapporterade problem.

Amning

Grupp III.

6-merkaptopurin, den aktiva metaboliten av azatioprin, har påvisats i råmjölk och modersmjölk hos kvinnor som får azatioprinbehandling. Amning och samtidig behandling med azatioprin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Förbättring av kronisk njurinsufficiens genom njurtransplantation innefattande administrering av Azathioprin 1A Farma har följts av ökad fertilitet hos både manliga och kvinnliga organmottagare (för preventiva åtgärder, se ovan).

Trafik

På grund av möjligheten för biverkningar såsom yrsel, och individuellt förekommande övriga reaktioner kan förmågan att aktivt delta i trafiken eller använda maskiner påverkas negativt av azatioprinbehandling. Detta bör särskilt tas i beaktande i kombination med alkohol.

Biverkningar

Ungefär 15 % av patienterna kan förväntas få biverkningar. Typ, frekvens och allvarlighetsgrad av biverkningarna kan bero på dosen av azatioprin och behandlingsduration såväl som på patientens bakomliggande sjukdom eller samtidiga behandlingar.

Den huvudsakliga önskade effekten av azatioprin är en dosrelaterad, vanligtvis reversibel benmärgsdepression uttryckt som leukopeni, trombocytopeni och anemi. Leukopeni kan förekomma hos mer än 50% av alla patienter som behandlas med vanliga doser av azatioprin.

Frekvensen för biverkningar har klassificerats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer

Transplantationspatienter som får azatioprin i kombination med andra immunosuppressiva.

Mycket vanliga

Virala, svamp- och bakterieinfektioner

Andra indikationer.

Mindre vanliga

Virala och bakterieinfektioner, infektioner i samband med neutropeni

Patienter som får enbart azatioprin, eller i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel, särskilt kortikosteroider har visat ökad mottaglighet för virala, svamp- och bakterieinfektioner.

Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad (inkluderande cystor och polyper)

Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa sjukdomar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och livmoderhalscancer <i>in situ</i> , akut myeloid leukemi och myelodysplasi (se även avsnitt Varningar och försiktighet)
-----------	---

Risken för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och livmoderhalscancer *in situ* är förhöjd hos patienter som får immunosuppressiva läkemedel, särskilt hos transplantatmottagare som får aggressiv behandling och sådan behandling ska underhållas på lägsta möjliga nivå. Den förhöjda risken för att utveckla lymfoproliferativa sjukdomar hos immunosuppressiva patienter med reumatoid artrit jämfört med den allmänna befolkningen verkar vara relaterad åtminstone till viss del till själva sjukdomen.

Det har förekommit sällsynta rapporter av akut myeloid leukemi och myelodysplasi (vissa i samband med kromosomala avvikelser).

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga	Benmärgsdepression, leukopeni
Vanliga	Trombocytopeni
Mindre vanliga	Anemi
Sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, erytroid hypoplasi

Azatioprin kan vara förknippat med en dosrelaterad, vanligtvis reversibel benmärgsdepression, vanligen uttryckt som leukopeni, men även ibland som anemi och trombocytopeni och i sällsynta fall agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi. Dessa inträffar särskilt hos patienter predisponerade för myelotoxicitet, såsom dem med TPMT-brist och njur- eller leverinsufficiens och hos patienter som inte reducerat dosen av azatioprin vid samtidig allopurinolbehandling.

Reversibla, dosrelaterade ökningarna av den genomsnittliga korpuskulära volymen och mängden röda blodkroppshemoglobin har inträffat i samband med azatioprinbehandling. Megaloblastiska benmärgsförändringar har också setts men allvarlig megaloblastisk anemi och erytroid hypoplasi är sällsynt.

Immunsystemet

Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner
Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis

Åtskilliga olika kliniska syndrom som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet har beskrivits då och då efter administrering av azatioprin. Kliniska symtom innefattar generell sjukdomskänsla, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, feber, stelhet, exantem, utslag, vaskulit, myalgi, artralgi, hypotension,

renal dysfunktion, hepatisk dysfunktion och kolestas (se Lever och gallvägar). I många fall har återadministrering bekräftat ett samband med azatioprin.

Omedelbar utsättning av azatioprin och insättning av cirkulatoriskt understöd när det är lämpligt har lett till återhämtning i majoriteten av fallen. Annan markerad underliggande sjukdom har bidragit till de väldigt sällsynta dödsfallen som rapporterats. Efter en överkänslighetsreaktion på azatioprin ska nödvändigheten av fortsatt behandling med azatioprin noggrant övervägas på en individuell basis.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta

Reversibel pnemonit

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

Illamående och anorexi med
enstaka kräkningar

Mindre vanliga

Pankreatit

Sällsynta

Kolit, divertikulit och
tarmperforation har rapporterats
i transplantatpopulationen, svår
diarré i populationen med
inflammatorisk tarmsjukdom

En minoritet av patienterna upplever illamående när de först ges azatioprin. Detta verkar förbättras genom att ge tablettarna efter måltid.

Allvarliga komplikationer, inklusive kolit, divertikulit och tarmperforation har beskrivits hos transplantatmottagare som har fått immunosuppressiv behandling. Dock är inte etiologin klart

fastställd och högdos kortikosteroider kan vara inbegripet. Svår diarré, som återkommer vid återadministrering har rapporterats hos patienter som behandlats med azatioprin mot inflammatorisk tarmsjukdom.

Pankreatit har rapporterats hos en liten procentandel patienter på azatioprinbehandling, särskilt hos njurtransplantationspatienter och de som har diagnostiserats med inflammatorisk tarmsjukdom. Det är svårt att relatera pankreatiten till administrering av ett särskilt läkemedel även om återadministrering har bekräftat ett samband med azatioprin vid vissa tillfällen.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga

Kolestas och försämring av leverfunktionsprov

Sällsynta

Livshotande leverskador

Kolestas och försämring av leverfunktionen har i vissa fall rapporterats i samband med azatioprinbehandling och är vanligen reversibla vid utsättning av behandlingen. Detta kan vara förknippat med symtom på en överkänslighetsreaktion (Se Överkänslighetsreaktioner).

Sällsynta men livshotande leverskador förknippade med kronisk administrering av azatioprin har beskrivits företrädesvis hos transplantationspatienter. Histologiska fynd innefattar sinusoid vidgning, peliosishepatit, venoocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. Om venoocklusiv sjukdom misstänks ska azatioprin sättas ut permanent. I vissa fall har utsättning av azatioprin resulterat i antingen en temporär eller permanent förbättring av leverhistologin och symtomen.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta

Alopeci

Håravfall har beskrivits i ett antal fall hos patienter som fått azatioprin och andra immunosuppressiva läkemedel. I många fall har tillståndet gått tillbaka spontant trots fortsatt behandling. Sambandet mellan alopeci och azatioprin är osäkert.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom:

Oförklarlig infektion, ulceration i halsen, blåmärken och blödningar är de huvudsakliga symtomen på överdosering med azatioprin och beror på benmärgsdepression som är maximal efter 9-14 dagar.

Det är mer troligt att dessa symtom visar sig efter kronisk överdosering än efter en enstaka akut överdos. Det finns en rapport om en patient som intog en enkeldos om 7,5 g azatioprin. De omedelbara toxiska effekterna av denna överdos var illamående, kräkningar och diarré, följt av mild leukopeni och lätta störningar av leverfunktionen. Tillfrisknandet var odramatiskt.

Behandling:

Det finns ingen specifik antidot. Ventrikeltömmning har använts. Det är nödvändigt med en noggrann uppföljning, särskilt med avseende på blodstatus, för att möjliggöra en snabb behandling om behov uppstår. Det är inte känt om dialys är till nytta för patienter som tagit en överdos av azatioprin, dock är azatioprin delvis dialyserbart.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Azatioprin är ett imidazolderivat av 6-merkaptopurin (6-MP). Det bryts ner snabbt in vivo till 6-MP och 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol.

6-MP passerar cellmembranen med lätthet och omvandlas till ett antal purintioanaloger, vilket innefattar den huvudsakliga aktiva nukleotiden, tiinosinsyra. Hastigheten för omvandlingen varierar från person till person. Nukleotiderna passerar inte cellmembranen och cirkulerar därför inte i kroppsvätskorna. Oberoende om det ges direkt eller omvandlas in vivo från azatioprin eliminerar 6-MP huvudsakligen som den inaktiva oxiderade metaboliten thioureasyra. Denna oxidation genomförs av xantinoxidas, ett enzym som hämmas av allopurinol. Aktiviteten av metylnitroimidazol-delen är inte klarlagt. Dock verkar det modifiera aktiviteten av azatioprin jämfört med den för 6-MP i flera system. Bestämning av plasmakoncentrationer av azatioprin eller 6-MP har inget prognostiskt värde med avseende på effektivitet eller toxicitet för dessa ämnen.

Azatioprin har effekt på både immunologisk reaktion och tumörtillväxt. Dess huvudsakliga roll har varit som ett ämne för att

trycka ner immunsvaret. Den exakta mekanismen genom vilken detta sker är inte känd. Dock har följande verkningsmekanismer föreslagits:

- i. Verknigen av frisatt 6-MP som en purinantimetabolit.
- ii. Möjlig blockad av -SH-grupper genom aktylering
- iii. Hämning av många vägar i nukleinsyrabiosyntesen, och därigenom förhindring av proliferation och aktivitet och immunokompetenta celler (B- och T-lymfocyter).
- iv. Skada på deoxyribonukleinsyra (DNA) genom insättning av purin tio-analoger.

Farmakokinetik

Absorption

Azatioprin absorberas väl efter oral administrering. Maximal plasmakoncentration nås 1-2 timmar efter intag av en dos.

Distribution

Azatioprin distribueras snabbt ut i kroppen. Halveringstiden i plasma är 3-5 timmar. Endast 30 % av läkemedlet binder till plasmaproteiner. 12,5% går in i cerebrospinalvätskan.

Metabolism

Azatioprin är utbrett metaboliserat till 6-tioinosinsyra och metylmerkaptopurin-ribonukleotid, vilka, delvis, är ansvariga för effekten av läkemedlet.

Effekten in vivo kompliceras av effekten av metylnitroimidazol som också återfinns.

Eliminering

Upp till 50 % av dosen utsöndras i urin under de första 24 timmarna efter administrering, med uppskattningsvis 10 % som oförändrad substans. Bara 12,6 % av dosen utsöndras i faeces under 48 timmar. Det finns inga belägg för enterohepatisk cirkulation.

En sänkt dos för patienter med nedsatt njurfunktion kan vara nödvändig, troligtvis som ett resultat av nedsatt eliminering av aktiva metaboliter av azatioprin.

Även hos patienter med nedsatt leverfunktion förändras metabolismen av azatioprin. Omvandling till den aktiva formen är nedsatt och särskilt nedbrytning till eliminerbara metaboliter är minskad (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Merkaptopurin, en metabolit av azatioprin, har identifierats i råmjölk och bröstmjök hos kvinnor som fått azatioprinbehandling.

Prekliniska uppgifter

Teratogenicitet eller embryoletalitet har setts i ett antal djurslag med varierande grad av mottaglighet. Hos kaningen gav en dos om 5-15 mg/kg kroppsvikt dagligen på dag 6-14 av dräktigheten skelettavvikelse, hos mus och råtta var doser om 1-2 mg/kg kroppsvikt dagligen dag 3-12 letala för embryon.

Azatioprin var mutagent i ett antal *in vitro* och *in vivo* -genotoxicitetsstudier.

I karcinogencitetsstudier över lång tid på azatioprin hos mus och råtta sågs en ökad incidens av lymfosarcom (mus) och

epiteltumörer och karcinom (råtta) vid doser som var upp till 2 gånger den humana terapeutiska dosen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 75 mg eller 100 mg azatioprin.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 54,15 mg laktos per Azathioprin 1A Farma 75 mg filmdragerad tablett.

Detta läkemedel innehåller 72,20 mg laktos per Azathioprin 1A Farma 100 mg filmdragerad tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidone K25 (E1201)

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat (E572)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol

Talk (E553b)

Macrogol 3350

Polysorbat 80 (E433)

Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt

Särskilda anvisningar för destruktion

Det finns ingen risk förknippad med hantering av tabletterna om tabletternas filmdragering är intakt. I det fallet behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder.

Men cytotoxiska läkemedel ska hanteras i enlighet med instruktionerna när vårdpersonal har delat tabletterna (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Överblivet läkemedel och kontaminerat material ska tillfälligt förvaras i tydligt märka behållare. Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 75 mg Ljuskul, rund tablett med brytskåra.

100 tablett(er) burk, 157:58, F

50 tablett(er) burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

Filmdragerad tablett 100 mg Ljuskul, avlång tablett med brytskåra.

100 tablett(er) burk, 195:69, F

50 tablett(er) burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

