

Azathioprin Orifarm

R F

Orifarm Generics AB

Filmdragerad tablett 50 mg

(Ljusgul, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med inskriptionen A50, en brytskåra på ena sidan och utan märkning på andra sidan)

Immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Azatioprin

ATC-kod:

L04AX01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-03-22.

Indikationer

Azatioprin är indicerat i kombination med andra immunsuppressiva medel för att förebygga transplantatavstötning hos patienter som tar emot allogent njur-, lever-, hjärt-, lung- eller pankreastransplantat. Azatioprin är vanligen indicerad vid

immunsuppressiva behandlingsregimer som ett komplement till behandlingens huvudsakliga immunsuppressiva medel.

Azatioprin är indicerat vid allvarliga fall av systemisk lupus erythematosus (SLE) för patienter som inte tål steroider eller som behöver steroider men får otillräckligt behandlingssvar trots behandling med höga doser steroider.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.
- Överkänslighet mot 6-merkaptopurin (6-MP)
- Allvarliga infektioner
- Allvarligt nedsatt leverfunktion eller benmärgsfunktion
- Pankreatit
- Alla levande vacciner, i synnerhet vacciner mot BCG, smittkoppor eller gula febern
- Amning (se avsnitt Amning)

Dosering

Dosering

Transplantation

Beroende på den valda immunsuppressiva behandlingsregimen ges vanligtvis en laddningsdos på upp till 5 mg per kilo kroppsvikt per dag oralt. Underhållsdosen kan variera från 1 till 4 mg per kilo kroppsvikt per dag och ska justeras beroende på kliniskt behandlingssvar och hematologisk tolerans. För att optimera det transplanterade organets överlevnad och funktion ges azatioprin

ofta i kombination med kortikosteroider. När azatioprinbehandling sätts ut efter flera års behandling finns stor risk för avstöttningsreaktion.

Systemisk lupus erythematosus

Startdosen är vanligtvis 1–3 mg per kilo kroppsvikt per dag och ska justeras beroende på kliniskt behandlingssvar (som ibland ses först efter veckor eller månader) och hematologisk tolerans.

Underhållsdosen är vanligtvis 2 till 2,5 mg per kilo kroppsvikt per dag och ska justeras beroende på kliniskt behandlingssvar och hematologisk tolerans. Kliniskt behandlingssvar förväntas inom några dagar eller veckor efter behandlingsstart med azatioprin. Om klinisk effekt inte har uppnåtts inom tre månader bör man överväga att avbryta behandlingen. Det går även att fortsätta med behandlingen som långtidsbehandling om läkemedlet tolereras. Eftersom behandlingseffekten kan vara fördröjd är det viktigt att omedelbart justera behandlingsdosen vid snabbt leukocytfall eller andra tecken på benmärgshämning.

Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller leverfunktion

För patienter med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion bör sänkt dosering övervägas (se Varningar och försiktighet). Azatioprin är kontraindicerat för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se Kontraindikationer).

Pediatrik population

Det finns inte tillräckliga data för att rekommendera användning av azatioprin för behandling av systemisk lupus erytematosus (hos barn och ungdomar under 18 år).

För den andra indikationen gäller samma dosrekommendationer för barn och ungdomar som angivits för vuxna.

Äldre:

Erfarenhet av dosering av azatioprin till äldre är begränsad. Det är lämpligt att övervaka njur- och leverfunktionen och att överväga dosreduktion vid svikt (se Dosering – Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller leverfunktion).

Läkemedelsinteraktioner

Om allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol ges samtidigt som azatioprin ska azatioprindosen minskas till en fjärdedel av den ursprungliga dosen (se Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Det kan ta flera veckor eller månader innan den terapeutiska effekten visar sig.

Läkemedlet kan ges som långtidsbehandling förutsatt att patienten tolererar preparatet.

Utsättning av behandlingen med azatioprin ska alltid ske gradvis och under noggrann övervakning.

Azatioprinbehandling ska inledas eller övervakas av en läkare med stor erfarenhet av immunsuppressiv behandling. Azatioprin ska endast förskrivas om tillräcklig uppföljning avseende toxiska effekter kan säkerställas under hela behandlingstiden.

Patienter med TPMT-brist

Patienter med ärftligt låg eller ingen tiopurin S-metyltransferas (TPMT)-aktivitet löper ökad risk för allvarlig azatioprintoxicitet vid konventionella doser av azatioprin och behöver väsentlig

dosreduktion. Den optimala startdosen för patienter med homozygot brist har inte fastställts (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist kan tolerera rekommenderade azatiopridoser, men vissa kan kräva dosreduktion. Geno- och fenotyp tester av TPMT finns (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Patienter med NUDT15-variant

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

Administreringsätt

Azathioprin Orifarm är avsett för oral administrering. Tabletten ska tas tillsammans med minst ett glas vätska (200 ml). Azathioprin Orifarm ska tas efter måltid, för att minska risken för illamående.

Undvik att dela de filmdragerade tablettorna. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser.

Varningar och försiktighet

Immunisering med hjälp av ett levande vaccin kan potentiellt orsaka infektion hos immunkomprometterade värdar.

Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte (se Interaktioner).

Samtidig administrering av ribavirin och azatioprin tillråds inte. Ribavirin kan minska effekten och öka toxiciteten av azatioprin (se Interaktioner).

Övervakning

Det föreligger risker med användning av azatioprin. Läkemedlet ska därför inte förskrivas såvida inte patienten kan övervakas noggrant med avseende på toxiska effekter under hela behandlingsperioden.

Särskilt hematologisk toxicitet ska övervakas noggrant och underhållsdosen måste reduceras till lägsta möjliga dos för terapivar.

Under de första åtta veckorna av behandlingen ska fullständig blodstatus, inklusive trombocyter kontrolleras minst en gång i veckan. Blodstatus ska kontrolleras oftare i följande fall:

- om höga doser används
- för äldre patienter
- vid nedsatt njurfunktion
- vid lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se även Dosering och Farmakokinetik)
- vid lätt till måttligt nedsatt benmärgsfunktion (se även Dosering)
- för patienter med hypersplenism

Efter 8 veckor kan blodstatus kontrolleras mer sällan. Det rekommenderas att fullständig blodstatus kontrolleras varje månad eller minst var tredje månad.

Vid de första tecknen på en onormal nedgång i blodstatus ska behandlingen omedelbart avbrytas, eftersom leukocyter och trombocyter kan fortsätta att minska efter att behandlingen avbrutits.

Nivåer av alkaliska fosfataser, transaminaser och bilirubin i serum bör övervakas. Om dessa parametrar ökar kan det bli nödvändigt att sänka dosen eller sätta ut behandlingen tillfälligt.

Patienter ska uppmanas att omedelbart informera läkare om de drabbas av sårbildningar i halsen, feber, infektioner, blåmärken, blödningar eller andra tecken på benmärgshämning. Benmärgshämning är reversibel om azatioprin sätts ut tillräckligt tidigt.

Azatioprin är hepatotoxiskt och leverfunktionstester ska övervakas rutinmässigt under behandling. Tätare övervakning kan vara tillrådligt hos patienter med redan existerande leversjukdom eller som får annan potentiellt hepatotoxisk behandling. Patienten ska instrueras att sätta ut azatioprin omedelbart vid tecken på gulsot.

Enstaka individer med en ärftlig defekt i enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) kan vara extra känsliga för den myelosuppressiva effekten av azatioprin och kan då snabbt utveckla benmärgshämning när behandlingen med azatioprin påbörjas. Denna effekt kan förstärkas av läkemedel som hämmar TPMT, som till exempel olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin. Ett möjligt samband mellan minskad TPMT-aktivitet och sekundär leukemi och myelodysplasi har också rapporterats hos individer

som behandlats med 6-merkaptopurin (azatioprins aktiva metabolit) i kombination med andra cytotoxiska läkemedel (se Biverkningar). Vissa laboratorier erbjuder test av TPMT-brist, men då dessa tester har visat sig inte detektera alla patienter som löper risk för allvarlig toxicitet är det viktigt att blodstatus ändå kontrolleras noggrant.

Patienter med NUDT15-variant

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 Dosering). 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.

Azatioprindosen kan behöva sänkas när detta ämne kombineras med andra läkemedel, vars primära eller sekundära toxicitet är myelosuppression (se Interaktioner).

Njur- och/eller leverinsufficiens

Försiktighet rekommenderas under administrering av azatioprin hos patienter med njurinsufficiens och/eller leverinsufficiens. Sänkt dos ska övervägas hos dessa patienter och blodstatus skall övervakas noga (se Dosering).

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsade data indikerar att azatioprin inte är effektivt hos patienter med ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (Lesch-Nyhans syndrom). Azatioprin bör därför inte ges till dessa patienter.

Virusinfektion med varicella zoster

Infektioner med varicella zoster-virus (VZV; vattkoppor och herpes zoster) kan bli svåra under behandling med immunsuppressiva medel. Försiktighet bör iakttas framförallt med hänsyn till följande:

- Innan behandling med immunsuppressivt läkemedel påbörjas bör förskrivaren kontrollera om patienten tidigare har haft VZV. Serologiskt test kan vara användbart för att avgöra tidigare exponering.
- Patienter som tidigare inte har varit exponerade ska undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller herpes zoster.
- Om patienten exponeras för VZV måste särskild försiktighet iakttas för att undvika att patienten utvecklar vattkoppor eller herpes zoster, och passiv immunisering med varicella-zosterimmunglobulin (VZIG) kan övervägas.
- Om patienten infekterats med VZV bör lämpliga åtgärder vidtas, vilket kan inkludera antiviral behandling och understödande vård.

Mutagenicitet

Kromosomala avvikelser har visats hos både män och kvinnor som behandlats med azatioprin. Det är svårt att bedöma vilken roll azatioprin har i utvecklingen av dessa avvikelser. Kromosomala avvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till azatioprinbehandlade patienter. Förutom i mycket sällsynta fall har några uppenbara fysiska tecken på avvikelser inte

observerats hos barn till azatioprinbehandlade patienter. Azatioprin och långvarig bestrålning med ultraviolett ljus har visat sig ha synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin mot en rad olika tillstånd.

Karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inräknat azatioprin, löper högre risk för att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmoderhalscancer *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 störningen.

En behandlingskur med flera immunsuppressiva medel (inräknat tiopuriner) bör därför användas med försiktighet eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, 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 störningar.

På grund av risken för hudcancer bör exponering för solljus och UV-ljus begränsas och patienterna bör bära skyddande kläder och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor.

Patienter som får multipel immunsuppressiv behandling riskerar att få en alltför kraftig immunsuppression och därför bör denna behandling hållas på lägsta effektiva nivå.

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.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infektion orsakad av JC-virus, har rapporterats hos patienter som står på behandling med azatioprin tillsammans med andra immunsuppressiva ämnen. Immunsuppressiv behandling ska sättas ut vid första tecken eller symtom som tyder på PML och lämplig utvärdering ska företas för att ställa diagnos (se Biverkningar).

Om allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt som azatioprin ska azatioprindosen minskas till en fjärdedel av den ursprungliga dosen (se Dosering och Interaktioner).

Interaktioner

Vacciner

Azatioprins immunsuppressiva aktivitet kan leda till ett atypiskt och möjligen skadligt svar på levande vacciner. På teoretiska grunder är därför administreringen av levande vacciner till patienter som behandlas med azatioprin kontraindicerat (se Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Ett försämrat svar på inaktiverade vacciner är troligt och har observerats för hepatit B-vaccin hos patienter som behandlas med en kombination av azatioprin och kortikosteroider.

En mindre klinisk studie har indikerat att normala terapeutiska doser av azatioprin inte har någon negativ inverkan på svaret på polyvalent pneumokockvaccin, värderat på basis av den genomsnittliga koncentrationen av specifika antikapsulära antikroppar.

Effekt av samtidig läkemedelsbehandling på azatioprin

Ribavirin: Ribavirin hämmar enzymet inosinmonofosfat-dehydrogenas (IMPDH), vilket leder till en lägre produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider och ökad produktion av den aktiva 6-merkaptopurinribonukleotiden. Allvarlig myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av azatioprin och ribavirin. Samtidig administrering är inte tillrådlig (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt Varningar och försiktighet): Om möjligt ska samtidig behandling med azatioprin och medel med myelosuppressiva/cytotoxiska egenskaper, såsom penicillamin, undvikas. Levercellsnekros har rapporterats hos patienter som först fått azatioprin och därefter cyklofosfamid. Interaktion med trimetoprim-sulfa, resulterande i allvarliga hematologiska avvikelser, har rapporterats. Det finns motstridiga kliniska rapporter om interaktioner mellan azatioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som resulterar i allvarliga hematologiska avvikelser, såsom neutropeni och trombocytopeni.

Det finns fallrapporter som tyder på att hematologiska avvikelser (neutropeni, trombocytopeni och anemi) kan utvecklas vid samtidig användning av azatioprin och ACE-hämmare.

Cimetidin eller indometacin har rapporterats ha myelosuppressiva effekter som kan förstärkas av samtidig administrering av azatioprin.

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol: Xantinoxidas aktivitet hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket resulterar i minskad konvertering av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt som 6-merkaptopurin eller azatioprin ska dosen 6-merkaptopurin och azatioprin minskas till en fjärdedel av den ursprungliga dosen (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Aminosalicylater: *In vitro*- och *in vivo*-studier visar att aminosalicylsyraderivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Därför skall man överväga att ge lägre doser azatioprin vid samtidig administrering av aminosalicylsyraderivat (se Varningar och försiktighet).

Metotrexat: Metotrexat (20 mg/m² oralt) ökade AUC för 6-merkaptopurin med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade AUC för 6-merkaptopurin med 69 respektive 93 %. När azatioprin administreras tillsammans med en hög dos metotrexat kan dosen därför behöva sänkas för att upprätthålla en lämplig nivå av vita blodkroppar.

Immunsuppressiva medel: Om azatioprin ges samtidigt med andra

immunsuppressiva medel, till exempel ciklosporin eller takrolimus, ska den ökade risken för kraftig immunsuppression beaktas.

Infliximab: En interaktion har observerats hos patienter med Crohns sjukdom, som får kontinuerlig behandling med azatioprin. Hos patienterna sågs en övergående ökning i nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid - en aktiv azatioprinmetabolit) och en minskning i det genomsnittliga antalet leukocyter under de första veckorna efter infusion av infliximab, vilka återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

Effekt av azatioprin på andra läkemedel

Antikoagulantia: Hämning av den antikoagulerande effekten av warfarin och acenokumarol har rapporterats vid samtidig användning av azatioprin och därför kan en dosökning av antikoagulantia bli nödvändig. Koagulationen ska övervakas noggrant då antikoagulantia av kumarintyp ges samtidigt som azatioprin.

Graviditet

Kategori D.

Azatioprin ska inte användas under graviditet utan noggrann bedömning av risker och fördelar. Avsevärd transplacental och transamniotisk överföring av azatioprin och dess metaboliter från mor till foster har påvisats.

Leukopeni och trombocytopeni har rapporterats hos ett antal

nyfödda vars mödrar fick azatioprin under graviditeten. Extra noggrann hematologisk övervakning under graviditet rekommenderas.

Teratogenicitet har rapporterats i djurstudier (se Prekliniska uppgifter). Angående teratogenicitet hos människa är informationen motsägelsefull. Som med all cytotoxisk kemoterapi ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna behandlas med Azathioprin Orifarm. Azatioprin har rapporterats försämra effektiviteten av intrauterina preventivmedel. Därför rekommenderas användning av andra typer av preventivmedel eller kompletterande preventivmedel.

Amning

Grupp IVb.

6-merkaptopurin har identifierats i kolostrum och bröstmjolk hos kvinnor som får azatioprinbehandling. Azathioprin är kontraindicerat under amning (se Kontraindikationer). Amning måste avbrytas under behandling med azatioprin.

Fertilitet

Behandling av kronisk njurinsufficiens genom njurtransplantation innefattande azatioprinbehandling har medfört ökad fertilitet hos både manliga och kvinnliga mottagare av transplanterat.

Trafik

Inga studier har utförts av hur behandling med azatioprin påverkar körförmåga och användning av maskiner.

Biverkningar

Upp till 50 % av patienterna kan förväntas få biverkningar.

Typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar kan bero på azatiopridosen och behandlingstiden samt patientens underliggande sjukdom eller annan samtidig behandling.

Den främsta biverkningen av azatioprin är en dosrelaterad, vanligtvis reversibel benmärgshämning, som yttrar sig som leukopeni, trombocytopeni och anemi. Leukopeni kan förekomma hos fler än 50 % av alla patienter som behandlas med konventionella doser av azatioprin. Andra tecken på benmärgshämning såsom trombocytopeni, anemi, makrocytos eller megaloblastiska förändringar i benmärgen förekommer mer sällan.

Typ och frekvens av azatioprins biverkningar sammanfattas i tabellen nedan.

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$),	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos transpla		Virus-, svamp- och bakterieinfektioner i andra		Fall av JC-virusassocierad PML har rapporterats efter	

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$),	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	nterade patienter som får azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel ¹ .		patientgrupper.		användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel (se Varningar och försiktighet).	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Vulvacancer ² .	Lymfproliferativ sjukdom efter transplantation.	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störning	Akut myeloisk leukemi och myelodys	

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$),	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
(samt cystor och polyper)				ar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och livmoderhalscancer <i>in situ</i> (se Varningar och försiktighet).	s-plastisk a syndrom.	
	Benmärgshämning ³ ,	Trombocytopeni.	Anemi.	Agranulocytos, pancytop	Hemolytisk anemi.	

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	leukopeni.			eni och aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, erytroid hypoplasia.		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner ⁴ med multiorganefekt er inklusive generell sjukdom skänsla, hypotension, yrsel,			

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			leukocytos, exantem, , kraftigt illamående och kräkningar, diarré, feber, stelhet, frossbrytningar, utslag, myalgi, artragi, vaskulit, nedsatt njurfunktion och förhöjda			

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$),	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			lever-enzymvärden.			
Centrala och perifera nervsystemet						Meningism.
Andningsvägar, bröstkor och mediastinum				Interstitiell pneumonit.		
Magtarmkanalen	Illamående och aptitlöshet samt tillfälliga kräkningar ⁵ .	Pankreatit ⁶ .	Steatorré, diarré ⁷ .	Tarmblödningar. Tarmperforation, kolit, divertikulit ⁸ .		

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Lever och gallvägar		Nedsatt leverfunktion. Diverse patologier inklusive kolestas, destruktiv kolangit, pelios, hepatit, perisinusoidal fibros och nodulär regenerativ hyperplasi ⁹ .		Livshotande venös ocklusiv sjukdom ¹⁰ .		

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10000$),	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad			Alopeci ¹¹		Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.	
Njurar och urinvägar						Akut njursvikt.

¹ *Infektioner och infestationer*

Patienter som tar azatioprin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, särskilt kortikosteroider, har påvisats ha ökad mottaglighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive allvarlig och atypisk VZV, herpes zoster och andra smittämnen (se Varningar och försiktighet).

² *Neoplasier; benigna och maligna*

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive azatioprin, löper ökad risk för att utveckla non-Hodgkins lymfom

och andra maligniteter, inklusive hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmoderhalscancer *in situ*. Risken är särskilt stor hos transplantatmottagare som får aggressiv behandling. Sådan terapi ska ges vid lägsta effektiva nivå. Tumörerna uppstår vanligtvis vid immunsuppression (framkallad av onkovirus eller naturlig bestrålning). Den ökade risken för non-Hodgkins lymfom hos patienter med reumatoid artrit jämfört med den allmänna populationen verkar åtminstone delvis vara relaterad till själva sjukdomen.

³*Blodet och lymfsystemet*

Azatioprin kan ha samband med en dosrelaterad, vanligtvis reversibel, benmärgshämning som framförallt yttrar sig som leukopeni men ibland även som anemi och trombocytopeni, samt i sällsynta fall som agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi. Dessa tillstånd inträffar särskilt hos patienter som är predisponerade för myelotoxicitet, såsom patienter med TPMT-brist och njur- eller leverfunktionsnedsättning, samt hos patienter som inte kan minska dosen av azatioprin vid samtidig behandling med allopurinol. Reversibel, dosrelaterad ökning av den genomsnittliga korpuskulärvolymen och halten hemoglobin i röda blodkroppar har inträffat i samband med azatioprinbehandling. Megaloblastiska benmärgsförändringar har också observerats men svår megaloblastisk anemi och erytroid hypoplasi är sällsynt.

Även om biverkningar på hematopoesen vanligen uppkommer i början av azatioprinbehandlingen, har även senare uppkomst rapporterats. Därför rekommenderas noggrann kontroll av blodstatus också hos patienter under stabil långtidsbehandling (se Varnignar och försiktighet).

⁴*Immunsystemet*

Olika kliniska symtom, som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet, har beskrivits efter administrering av azatioprin. I många fall har förnyad exponering bekräftat samband med azatioprin. Omedelbar utsättning av azatioprin och, om nödvändigt, insättning av cirkulationsstödande behandling leder till återhämtning i de flesta fall. Annan signifikant underliggande patologi har bidragit till mycket sällsynta rapporter av dödsfall. Efter en överkänslighetsreaktion mot produkten, bör behovet av fortsatt azatioprinbehandling övervägas noggrant för varje enskild patient.

Magtarmkanalen

⁵Vissa patienter upplever illamående när de får azatioprin första gången. Detta kan lindras genom att administreringen av azatioprin sker efter måltid.

⁶Pankreatit har rapporterats hos en liten andel patienter som behandlas med azatioprin, framförallt njurtransplanterade och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Det är svårt att koppla pankreatit till administrering av ett specifikt läkemedel, även om upprepade azatioprinbehandling har bekräftat ett samband i vissa fall.

⁷Svår diarré som återkommer vid återinsättande har rapporterats hos patienter som behandlats med azatioprin för inflammatorisk tarmsjukdom. Risken för att symtomförsämringar kan vara läkemedelsrelaterade bör hållas i minnet vid behandling av sådana patienter.

⁸Allvarliga komplikationer inkluderande kolit, divertikulit och

tarmperforation har beskrivits hos transplanterade patienter som får immunsuppressiv behandling. Etiologin är dock inte klarlagd och högdos kortikosteroider kan ha betydelse.

Lever och gallvägar

⁹Kolestas och försämring av leverfunktion har i några fall rapporterats i samband med azatioprinbehandling. Normalt är dessa reversibla vid utsättning av azatioprinbehandlingen. Detta kan vara symtom på en överkänslighetsreaktion (se Immunsystemet).

¹⁰En sällsynt, men livshotande venös oklusiv leversjukdom har beskrivits vid kronisk administrering av azatioprin, huvudsakligen hos transplanterade patienter. Utsättning av azatioprinbehandlingen har hos vissa patienter resulterat i tillfällig eller permanent förbättring av leverhistologi och symtom.

¹¹*Hud och subkutan vävnad*

Håravfall har beskrivits ett antal gånger hos patienter som fått azatioprin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel. I många fall försvann detta symtom spontant trots fortsatt behandling. Sambandet mellan alopeci och azatioprin är fortfarande oklart.

Överdoser

Symtom

Oförklarlig infektion, ulceration i halsen, blåmärken och blödningar är de huvudsakliga symtomen på överdosering med azatioprin och beror på benmärgshämning, 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 efter intag av enkeldos om 7,5 gram azatioprin drabbades av illamående, kräkningar och diarré, följt av mild leukopeni och lätta störningar av leverfunktionen. Tillfrisknandet var odramatiskt.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för azatioprin. Behandlingen är symptomatisk. Vid överdosering ska blodstatus noga övervakas för att bedöma om blodtransfusion och andra relevanta stödåtgärder behövs. Aktiva åtgärder (såsom användning av aktivt kol) är eventuellt inte effektivt vid azatioprinöverdos, om proceduren inte kan inledas inom 60 minuter från intaget.

Det är inte känt om dialys är till nytta för patienter som tagit en överdos av azatioprin, dock är azatioprin delvis dialysbart.

Farmakodynamik

Azatioprin är en pro-drug till 6-merkaptopurin (6-MP). 6-MP är inaktiv men fungerar som en purinantagonist och kräver cellulärt upptag och intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN:er) för att ge immunsuppression.

TGN:er och andra metaboliter (t.ex.

6-metyl-mekaptopurinribonukleotider) hämmar de novo purinsyntes och purinnukleotidinterkonversioner. TGN:erna inkorporeras också i nukleinsyror, vilket bidrar till läkemedlets immunsuppressiva effekter.

Aktiviteten av metylnitroimidazol-molekyldelen, en annan azatioprinmetabolit än 6-MP, är inte klarlagd. Dock verkar den, i flera system, modifiera aktiviteten av azatioprin jämförbart med 6-MP.

Farmakokinetik

Absorption

Azatioprin absorberas väl efter oral administrering.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) av azatioprin är okänd.

Medelvärdet (\pm SD) för den skenbara V_{dss} av 6-MP är 0,9 (\pm 0,8) l/kg, även om detta kan vara en underskattning, eftersom 6-MP utsöndras via hela kroppen (och inte enbart via levern).

6-MP-koncentrationerna i cerebrospinalvätska (CSV) är låga eller försumbara efter administrering av 6-MP i.v. eller oralt. Endast 30 % av läkemedlet binds till plasmaproteiner. 12,5 % passerar över till cerebrospinalvätskan.

Metabolism

Azatioprin bryts snabbt ned *in vivo* av glutathion-S-transferas till 6-MP och en metylnitroimidazol-del.

6-MP korsar lätt cellmembran och metaboliseras i stor utsträckning via ett antal flerstegsvägar till aktiva och inaktiva metaboliter, där inget enzym dominerar. På grund av den komplexa metabolismen förklarar inte hämning av ett enzym alla fall av bristande verkan och/eller uttalad myelosuppression. De huvudsakliga enzymer som ansvarar för metabolismen av 6-MP och dess nedströms metaboliter är: det polymorfa enzymet tiopurin-S-metyltransferas (TPMT) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner), xantinoxidas (se Interaktioner), inosinmonofosfat-dehydrogenas

(IMPDH) (se Interaktioner) och hypoxantin-guaninfosfribosyltransferas (HPRT). Ytterligare enzymer som är involverade i bildandet av aktiva och inaktiva metaboliter är: guanosinmonofosfat-syntetas (GMPS, vilket bildar TGN:er) och inosintrifosfat-pyrofosfatas (ITP:as). Azatioprin metaboliseras också av aldehydoxidaser för att bilda 8-hydroxy-azatioprin, vilket kan vara aktivt. Det finns även flera inaktiva metaboliter som bildas via andra vägar.

Det finns tecken på att polymorfismer i generna som kodar för de olika enzymsystem som är inblandade i metabolismen av azatioprin kan förutsäga läkemedelsbiverkningar mot azatioprinbehandling.

Tiopurin S-metyltransferas (TPMT):

TPMT-aktiviteten är omvänt relaterad till 6-MP-deriverad tioguanin-nukleotidkoncentration i blodceller, där högre koncentrationer av tioguaninnukleotid, resulterar i större sänkningar av nivåerna av vita blodkroppar och neutrofiler.

Individer med TPMT-brist utvecklar mycket höga koncentrationer av cytotoxisk tioguaninnukleotid.

Genotypstest kan fastställa en patients alleliska mönster. För närvarande är det 3 alleler (TPMT*2, TPMT*3A och TPMT*3C) som står för den minskade TPMT-aktivitet hos cirka 95 % av individerna. Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har två icke-funktionella alleler (homozygot brist) på TPMT-genen med liten eller ingen enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har en TPMT icke-funktionell allel (heterozygot) vilket leder till låg eller intermediär TPMT-aktivitet och 90 % av alla individer har normal TPMT-aktivitet med två funktionella alleler. Det kan också finnas en grupp på ca 2 % som har mycket hög TPMT-aktivitet.

Fenotypstestning bestämmer också nivån av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i röda blodkroppar och kan också ge information (se Varningar och försiktighet). Genotypstestning är inte tillräckligt för att undvika biverkningar och därför ska monitorering fortfarande utföras.

Eliminering

Efter oral administrering av 100 mg ³⁵S-azatioprin utsöndrades 50 % av radioaktiviteten i urinen och 12 % i feces efter 24 timmar. Det huvudsakliga ämnet i urinen var den inaktiva oxiderade metaboliten tiourinsyra. Mindre än 2 % utsöndrades i urinen som azatioprin eller 6-MP. Azatioprin har hög extraktionsgrad med ett totalclearance på över 3 l/min hos normala frivilliga försökspersoner. Det finns inga data avseende azatioprins renala clearance eller halveringstid. Njurclearance och halveringstiden för 6-MP är 191 ml/min/m² respektive 0,9 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Inga specifika studier på äldre har utförts (se Dosering).

Njursvikt

Studier med azatioprin har inte visat någon skillnad i 6-MP-farmakokinetik hos uremiska patienter jämfört med hos njurtransplanterade patienter. Då lite är känt om aktiva azatioprinmetaboliter vid njursvikt bör man överväga att sänka dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion (se Dosering). Azatioprin och/eller dess metaboliter elimineras genom hemodialys, med cirka 45 % eliminering av radioaktiva metaboliter under en dialys på 8 timmar.

Leversvikt

En studie med azatioprin utfördes i tre grupper med njurtransplanterade patienter: de utan leversjukdom, de med leversvikt (men utan cirros) och de med leversvikt och cirros. Studien visade att 6-merkaptopurinexponeringen var 1,6 gånger högre hos patienter med leversvikt (men utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med leversvikt och cirros, jämfört med hos patienter utan leversjukdom. Därför bör man överväga att sänka dosen hos patienter med nedsatt leverfunktion (se Dosering).

Prekliniska uppgifter

Teratogenicitet:

Studier på dräktig råtta, mus och kanin har visat varierande grad av missbildningar hos foster när azatioprin användes i doser från 5-15 mg/kg kroppsvikt/dag under organogenesperioden.

Teratogenicitet sågs hos kanin vid 10 mg/kg kroppsvikt/dag.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Azatioprin 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se Förteckning över hjälpämnen.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa.

Mannitol.

Majsstärkelse.

Povidon.

Kroskarmellosnatrium.

Natriumstearylfumarat.

Opadry Clear OY-7240: Hypromellos, Makrogol 4000

Blandbarhet

Ej relevant

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Såväl överblivet läkemedel som kontaminerad utrustning ska temporärt förvaras i tydligt märkta behållare och därefter kasseras på säkert sätt. Förbränning vid hög temperatur rekommenderas.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 50 mg Ljulgul, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med inskriptionen A50, en brytskåra på ena sidan och utan märkning på andra sidan

50 tablett(er) blister, 94:22, F

100 tablett(er) blister, 173:27, F