

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Azathioprin Orifarm 50 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Azatioprin 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Ljusgul, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med inskriptionen ”A50”, en skåra på ena sidan och utan märkning på andra sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Azatioprin används som en immunsuppressiv antimetabolit, antingen ensamt eller, mer vanligt, i kombination med andra medel (vanligen kortikosteroider) och ingrepp som påverkar immunförsvaret. De terapeutiska effekterna ses eventuellt först efter veckor eller månader och kan innefatta en steroidsparande effekt. Därmed reduceras toxiciteten i samband med höga doser och långvarig användning av kortikosteroider.

Azatioprin, i kombination med kortikosteroider och/eller andra immunsuppressiva medel och ingrepp, är indicerat för att förbättra överlevnaden vid organtransplantationer, såsom njur-, hjärt- och levertransplantationer. Det minskar också behovet av kortikosteroider hos njurtransplanterade patienter.

Azatioprin är indicerat för behandling av måttlig till svår inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) hos patienter som behöver behandling med kortikosteroider, patienter som inte tolererar behandling med kortikosteroider eller patienter vars sjukdom inte svarar på annan första linjens standardbehandling.

Azatioprin, antingen ensamt eller, mer vanligt, i kombination med kortikosteroider och/eller andra läkemedel och ingrepp har gett klinisk effekt (vilket kan innefatta dosminskning eller utsättande av kortikosteroider) vid användning hos en andel patienter som lider av följande:

- svår reumatoid artrit
- systemisk lupus erytematosus

- dermatomyosit och polymyosit
- autoimmun kronisk aktiv hepatit
- pemfigus
- polyarteritis nodosa
- autoimmun hemolytisk anemi
- kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

När oral administrering inte är lämplig får azatioprin endast administreras intravenöst, men denna administreringsväg ska avbrytas så fort oral administrering återigen kan tolereras.

Specialmedicinsk litteratur bör konsulteras för riktlinjer avseende klinisk erfarenhet vid särskilda förhållanden.

### Populationer

#### Vuxna

##### *Transplantation*

Beroende på den immunsuppressiva regimen kan en dos på upp till 5 mg/kg kroppsvikt per dag ges oralt under den första behandlingsdagen. Underhållsdosen kan variera från 1 till 4 mg per kilo kroppsvikt per dag och ska justeras beroende på kliniskt behandlingssvar och hematologisk tolerans.

På grund av risken för transplantatavstötning tyder data på att behandling med azatioprin ska fortsätta på obestämd tid även om endast låga doser behövs.

##### *Övriga indikationer*

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

Då terapeutiskt svar ses ska man överväga att minska underhållsdosen till den lägsta nivån som är kompatibel med upprätthållandet av detta svar. Om klinisk effekt inte har uppnåtts inom tre månader bör man överväga att avbryta behandlingen. För patienter med IBD ska en behandlingstid på åtminstone 12 månader dock övervägas och behandlingssvaret kanske inte ses kliniskt förrän efter tre till fyra månaders behandling.

Underhållsdosen som behövs kan variera från mindre än 1 mg/kg kroppsvikt per dag till 3 mg/kg kroppsvikt per dag beroende på det kliniska tillståndet som behandlas och patientens individuella svar, inklusive hematologisk tolerans.

#### Pediatrik population

##### *Transplantation*

Doseringen till barn är densamma som till vuxna (se avsnitt 4.2 Vuxna – Transplantation).

### *Övriga indikationer*

Doseringen till barn är densamma som till vuxna (se avsnitt 4.2 Vuxna – Övriga indikationer).

### *Överviktiga barn*

Barn som betraktas som överviktiga kan behöva doser i den högre delen av dosintervallet och därför rekommenderas noggrann övervakning av svaret på behandlingen (se avsnitt 5.2).

### *Äldre*

Erfarenhet av dosering av azatioprin till äldre är begränsad. Även om tillgängliga data inte ger belägg för att förekomsten av biverkningar bland äldre patienter är högre än bland andra patienter som behandlas med azatioprin är det lämpligt att övervaka njur- och leverfunktionen och att överväga dosreduktion vid svikt (se avsnitt 4.2 – Nedsatt njurfunktion/Nedsatt leverfunktion).

### *Nedsatt njurfunktion*

Eftersom azatioprins farmakokinetik inte uttryckligen har studerats vid nedsatt njurfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt njurfunktion kan orsaka långsammare eliminering av azatioprin och dess metaboliter ska man överväga att minska startdosen hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienterna ska övervakas för dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Eftersom azatioprins farmakokinetik inte uttryckligen har studerats vid nedsatt leverfunktion kan inga specifika dosrekommendationer ges. Eftersom nedsatt leverfunktion kan orsaka minskad eliminering av azatioprin och dess metaboliter ska man överväga att minska startdosen hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienterna ska övervakas för dosrelaterade biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *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 avsnitt 4.4 och 5.2).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist kan tolerera rekommenderade azatioprin doser, men vissa kan kräva dosreduktion. Geno- och fenotyp tester av TPMT finns (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Patienter med NUDT15-variant*

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter kräver i allmänhet en dosreduktion; särskilt de med homozygot NUDT15-variant (se avsnitt 4.4). Genotyp testning av NUDT15-varianter kan övervägas innan behandling med azatioprin inleds. I samtliga fall är noggrann övervakning av blodstatus nödvändig.

### Interaktioner med andra läkemedel

När xantinoxidashämmare, såsom allopurinol, administreras samtidigt som azatioprin är det ytterst viktigt att endast 25 % av den normala dosen azatioprin ges eftersom allopurinol minskar nedbrytningshastigheten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

Azathioprin Orifarm är avsett för oral administrering.

Azatioprin kan tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Vissa patienter kan uppleva illamående i början av behandlingen med azatioprin. Vid oral administrering verkar illamåendet lindras om tablettarna tas efter måltid. Administrering av azatioprintabletter direkt efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutiska effekter ska därför övervägas om tablettarna tas på detta sätt (se avsnitt 4.8).

Tabletten ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). Azatioprin ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 5.2). Undvik att dela de filmdragerade tablettarna. Skåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Vid överkänslighet mot 6-merkaptopurin (6-MP) ska risken för överkänslighet mot azatioprin beaktas av förskrivaren.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Immunisering med hjälp av ett levande vaccin kan potentiellt orsaka infektion hos immunkomprometterade värddar. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ribavirin och azatioprin tillråds inte. Ribavirin kan minska effekten och öka toxiciteten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

### *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 en gång i veckan eller oftare om höga doser används eller om svår njur- och/eller leversjukdom föreligger.

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.

Patienter som får azatioprin ska uppmanas att omedelbart rapportera om de drabbas av infektion, oväntade blåmärken eller 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. Fall av icke-cirrotisk portal hypertension/portosinusoidal vaskulär sjukdom har rapporterats. Tidiga kliniska tecken är leverenzymatiska avvikelser, måttlig gulsot, trombocytopeni och splenomegali (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om symtomen på leverskada och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om dessa uppträder.

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 avsnitt 4.8). 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. Azatioprindosen kan behöva sänkas när detta läkemedel kombineras med andra läkemedel vars primära eller sekundära toxicitet är benmärgshämning (se avsnitt 4.5).

#### *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 avsnitt 4.2). 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.

#### *Överkänslighet*

Patienter som tidigare misstänks ha fått en överkänslighetsreaktion av 6-merkaptopurin ska inte rekommenderas att använda dess pro-drug azatioprin eller vice versa såvida inte patienten, med hjälp av allergologiskt test, har visats vara överkänslig mot det läkemedel som orsakat överkänslighetsreaktionen och testats negativt för det andra.

#### *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 avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Lesch-Nyhans syndrom*

Begränsade data indikerar att azatioprin inte är effektivt hos patienter med ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (Lesch-Nyhans syndrom). Mot bakgrund av den onormala metabolismen hos dessa patienter är behandling med azatioprin därför inte att rekommendera.

#### *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 (se avsnitt 4.6). 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.

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

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.

Rapporter om hepatospleniskt T-cellslymfom har inkommit när azatioprin används ensamt eller i kombination med TNF-hämmare eller andra immunsuppressiva medel. Även om de flesta rapporterade fall skedde i populationen med IBD, har det även funnits rapporterade fall utanför denna population (se avsnitt 4.8).

#### *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.

#### *Metabolism och nutrition*

Purinanaloger (azatioprin och merkaptopurin) kan interferera med niacinreaktionsvägen och potentiellt leda till niacinbrist (pellagra). Fall av pellagra har rapporterats vid användning av azatioprin, speciellt hos patienter med kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Diagnos av pellagra ska övervägas hos patienter med lokaliserat, pigmenterat hudutslag, gastroenterit och uttalade neurologiska bortfallssymtom, inklusive nedsatt kognitiv funktion. Lämplig medicinsk vård med tillskott av niacin/nikotinamid måste initieras och dosminskning eller utsättning av azatioprin måste övervägas.

#### *Virusinfektion med varicella zoster (se avsnitt 4.8)*

Infektioner med varicella zoster-virus (VZV; vattkoppor och herpes zoster) kan bli svåra under behandling med immunsuppressiva medel. Försiktighet bör iaktas, 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 exponerats för VZV måste särskild försiktighet vidtas för att undvika att patienten utvecklar vattkoppor eller herpes zoster, och passiv immunisering med varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) kan övervägas.
- Om patienten infekterats med VZV bör lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan inkludera antiviral behandling och understödande vård.

#### *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 avsnitt 4.8).

#### *Hepatit B (se avsnitt 4.8)*

Bärare av hepatit B (definieras som patienter som är positiva för hepatit B ytantigen [HBsAg] i över sex månader) eller patienter med dokumenterad tidigare HBV-infektion som får immunsuppressiva medel riskerar reaktivering av HBV-replikation med asymtomatisk ökning av nivåerna av HBV-DNA och ALT i serum. Lokala riktlinjer kan övervägas, till exempel profylaktisk behandling med orala anti-HBV-medel.

#### *Neuromuskulära blockerare*

Särskild försiktighet är nödvändig när azatioprin ges samtidigt med neuromuskulära blockerare som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suxametonium (annat namn

succinylkolin) (se avsnitt 4.5). Före kirurgiska ingrepp bör anestesiloger kontrollera om deras patienter behandlas med azatioprin.

#### *Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*

Fall av bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som använt azatioprin. Om patienter som använder azatioprin uppvisar symtom som indikerar PRES; såsom huvudvärk, förändrad psykisk status, krampanfall, hypertoni och synstörningar, ska bilddiagnostik göras. Om en diagnos på PRES bekräftas rekommenderas lämplig kontroll av blodtryck och krampanfall samt omedelbar utsättning av azatioprin. De flesta rapporterade fall gick över efter utsättning av azatioprin och lämplig behandling.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Mat, mjölk och mjölkprodukter*

Administrering av azatioprin med mat kan minska den systemiska exponeringen något, men det är osannolikt att detta skulle ha klinisk betydelse (se avsnitt 4.8). Azatioprin kan därför tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Tabletten ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter eftersom dessa innehåller xantinoxidas, ett enzym som metaboliserar 6-merkaptopurin och därför kan leda till minskade plasmakoncentrationer av 6-merkaptopurin (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Vacciner*

Azatioprins immunsuppressiva aktivitet kan leda till ett atypiskt och möjligen skadligt svar på levande vacciner. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.4).

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. Allvarlig myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av azatioprin och ribavirin. Samtidig administrering är inte tillrådlig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

*Cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt 4.4):* Om möjligt ska samtidig behandling med azatioprin och medel med myelosuppressiva/cytotoxiska egenskaper, såsom penicillamin, undvikas. Det finns motstridiga kliniska rapporter om interaktioner mellan azatioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som resulterar i allvarliga hematologiska avvikelser.

Det finns fallrapporter som tyder på att hematologiska avvikelser 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 och andra xantinoxidashämmare:* 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 avsnitt 4.2). Dödsfall har rapporterats hos patienter som behandlats med azatioprin och allopurinol samtidigt.

Baserat på icke-kliniska data kan andra xantinoxidashämmare, däribland febuxostat, förlänga aktiviteten för azatioprin vilket kan leda till förstärkt benmärgssuppression. Samtidig administrering rekommenderas inte eftersom data är otillräckliga för att fastställa en lämplig dosreduktion av azatioprin.

*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 avsnitt 4.4).

*Metotrexat:* Metotrexat (20 mg/m<sup>2</sup> oralt) ökade AUC för 6-merkaptopurin med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m<sup>2</sup> intravenöst) ökade AUC för 6-merkaptopurin med 69 respektive 93 %.

*Infliximab:* En interaktion mellan azatioprin och infliximab har observerats. 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.

#### *Neuromuskulära blockerare*

Det finns kliniska belägg för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelrelaxerande medel såsom pankuron. Experimentella data bekräftar att azatioprin upphäver den neuromuskulära blockaden som orsakats av icke-depolariserande medel och visar att azatioprin potentierar den neuromuskulära blockaden som orsakats av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

#### *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.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Azatioprin ska inte användas under graviditet eller ges till patienter som kan tänkas bli gravida inom en snar framtid utan noggrann bedömning av risker och fördelar. Avsevärd transplacental och transamniotisk överföring av azatioprin och dess metaboliter från mor till foster har påvisats.

Belägg för teratogena effekter av azatioprin hos människa är tvetydiga. Som med all cytotoxisk kemoterapi ska adekvata preventivmedel användas när någon av parterna får Azathioprin Orifarm.

Graviditetskolestas har rapporterats i några fall i samband med azatioprinbehandling. Tidig diagnos och utsättning av azatioprin kan minimera påverkan på fostret. En noggrann bedömning av nyttan för modern och påverkan på fostret behöver utföras om graviditetskolestas skulle bekräftas (se avsnitt 4.4).

### *Mutagenicitet*

Kromosomala avvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlats med azatioprin. Inga uppenbara fysiska tecken på avvikelser har observerats hos barn till patienter som behandlats med azatioprin, förutom i extremt sällsynta fall. Azatioprin och långvågigt ultraviolett ljus har visat sig ha synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin mot en rad olika tillstånd (se avsnitt 4.4).

Det finns rapporter om för tidig födsel och låg födelsevikt efter att modern exponerats för azatioprin, särskilt i kombination med kortikosteroider. Det finns även rapporter om spontan abort efter att antingen modern eller fadern exponerats.

Leukopeni och/eller trombocytopeni har rapporterats hos ett antal nyfödda vars mödrar fick azatioprin under graviditeten. Extra omsorgsfull hematologisk övervakning rekommenderas under graviditet.

### Amning

6-merkaptopurin har identifierats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som får azatioprinbehandling. Tillgängliga data visar att mängden som utsöndras i bröstmjölk är låg. På grundval av den begränsade mängden tillgängliga data anses risken för det nyfödda barnet/spädbarnet vara osannolik men kan inte uteslutas.

Det rekommenderas att kvinnor som får azatioprin undviker att amma såvida inte fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Om beslutet att amma tas ska det ammade spädbarnet noggrant övervakas för tecken på immunsuppression, leukopeni, trombocytopeni, hepatotoxicitet, pankreatit eller andra

symtom på exponering för 6-merkaptopurin eftersom 6-merkaptopurin är ett starkt immunsuppressivt medel.

#### Fertilitet

Den specifika effekten av behandling med azatioprin på fertilitet hos människa är okänd.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det saknas data om effekterna av azatioprin på förmågan att köra bil och använda maskiner. En negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutspås utifrån azatioprins farmakologi.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

För denna produkt finns ingen modern klinisk dokumentation som kan användas för att ange frekvenser för biverkningar. Biverkningarnas incidens kan variera beroende på indikation.

De viktigaste biverkningarna innefattar benmärgshämning, oftast uttryckt som leukopeni, trombocytopeni eller anemi; virus-, svamp- och bakterieinfektioner; livshotande leverskada, överkänslighet, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

#### Tabell över biverkningar

Följande konvention har utnyttjats för klassificering av frekvens:

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).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos transplanterade patienter som får azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel
	Mindre vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner hos andra patientpopulationer
	Mycket sällsynta	Fall av JC-virusassocierad PML har rapporterats efter användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi), uterin livmoderhalscancer <i>in situ</i> , akut myeloisk leukemi och myelodysplasi (se avsnitt 4.4)

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cellslymfom (se avsnitt 4.4)
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Benmärgshämning, leukopeni
	Vanliga	Trombocytopeni
	Mindre vanliga	Anemi
	Sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastisk anemi, erytroid hypoplasi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Pellagra (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tremor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Reversibel pneumonit
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Pankreatit
	Mycket sällsynta	Kolit, divertikulit och tarmperforation har rapporterats hos transplanterade patienter, svår diarré i populationen med inflammatorisk tarmsjukdom
	Ingen känd frekvens	Sialadenit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Gallstas och graviditetskolestas
	Sällsynta	Livshotande leversjukdom
	Ingen känd frekvens	Icke-cirrotisk portal hypertension, portosinusoidal vaskulär sjukdom
Undersökningar	Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstest
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos), ljusöverkänslighet

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *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 avsnitt 4.4).

*Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*

Det har förekommit sällsynta rapporter om akut myeloisk leukemi och myelodysplasi (vissa i samband med kromosomavvikelser).

*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 (se avsnitt 4.2 och 4.5). 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.

*Immunsystemet*

Olika kliniska symtom, som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet, har beskrivits efter administrering av azatioprintabletter och -injektion. Kliniska tecken innefattar allmän sjukdomskänsla, yrsel, illamående, kräkning, diarré, feber, stelhet, exantem, utslag, erythema nodosum (knölros), vaskulit, myalgi, artralgi, hypotension, hjärtdysfunktion, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion och gallstas (se Lever och gallvägar).

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*

Vissa patienter upplever illamående när de får azatioprin första gången. Detta kan lindras genom att administreringen av azatioprin sker efter måltid. Administrering av azatioprintabletter efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutiska effekter ska därför övervägas efter denna typ av administrering (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2).

Allvarliga 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.

Svår diarré, som återkommer vid återinsättning, har rapporterats hos patienter som behandlas med azatioprin mot inflammatorisk tarmsjukdom. Risken för att förvärrade symtom kan kopplas till läkemedlet ska beaktas vid behandling av sådana patienter.

Pankreatit har rapporterats hos en liten andel patienter som behandlas med azatioprin, framförallt njurtransplanterade och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

#### *Lever och gallvägar*

Kolestas 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).

En sällsynt, men livshotande hepatisk skada har beskrivits vid kronisk administrering av azatioprin. Histologiska fynd innefattar sinusoidal dilation, peliosis hepatitis, venös ocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. Utsättning av azatioprinbehandlingen har hos vissa patienter resulterat i tillfällig eller permanent förbättring av leverhistologi och symtom.

#### *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.

#### Pediatrik population

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad förväntas vara likadana hos barn som hos vuxna.

#### **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  
Box 26  
751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

#### *Symtom och tecken*

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*

Eftersom det inte finns någon specifik antidot för azatioprin 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.

Fortsatt behandling ska ske enligt kliniskt behov eller enligt rekommendationer från den lokala Giftinformationscentralen om sådan finns.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

ATC-kod: Övriga immunsuppressiva medel, L04A X01

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.

### **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Azatioprin absorberas väl efter oral administrering. Inga studier om effekterna av föda har gjorts med azatioprin, men farmakokinetiska studier som är relevanta för azatioprin har utförts med 6-merkaptopurin. Den genomsnittliga relativa biotillgängligheten av 6-merkaptopurin var cirka 27 % lägre efter administrering tillsammans med mat och mjölk jämfört med efter en natts fasta. 6-merkaptopurin är inte stabil i mjölk på grund av närvaron av xantinoxidase (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se avsnitt 4.2). Azatioprin kan tas i samband med måltid eller på tom mage, men administrering ska alltid ske på samma sätt. Tabletten ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.2).

Efter oral administrering av <sup>35</sup>S-azatioprin uppmättes maximal radioaktivitet i plasma efter 1–2 timmar. Elimineringens halveringstid är 4–6 timmar. Denna tid är inte en uppskattning av azatioprins halveringstid, utan återspeglar elimineringen av azatioprin och läkemedelsmetaboliterna som innehåller <sup>35</sup>S från plasma. Som följd av azatioprins snabba och omfattande metabolism består endast en bråkdel av den radioaktivitet som mäts i plasma av ometaboliserat läkemedel. Studier i vilka plasmakoncentrationen av azatioprin och 6-merkaptopurin har bestämts efter intravenös administrering av azatioprin har uppskattat den genomsnittliga plasmahalveringstiden  $T_{1/2}$  för azatioprin till 6–28 minuter och den genomsnittliga plasmahalveringstiden  $T_{1/2}$  för 6-merkaptopurin till 38–114 minuter.

Azatioprin utsöndras huvudsakligen som 6-tiourinsyra i urinen. 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol har också setts i urinen som en mindre utsöndringsprodukt. Detta indikerar att i stället för att enbart spjälkas via nukleofil attack vid position 5 i nitroimidazolringen för att skapa 6-merkaptopurin och 1-metyl-4-nitro-5-(S-glutationyl)imidazol spjälkas en liten del av azatioprin mellan S-atomen och purinringen. Endast en liten andel av den administrerade azatioprin dosen utsöndras ometaboliserad i urinen.

## Metabolism

### *Tiopurin S-metyltransferas (TPMT)*

TPMT-aktiviteten är omvänt relaterad till 6-merkaptopurinderiverad 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 avsnitt 4.4).

## Särskilda patientpopulationer

### *Pediatrik population – Överviktiga barn*

I en klinisk studie i USA delades 18 barn (3 till 14 år gamla) in i två lika stora grupper, antingen med en vikt:längd-kvot över eller under 75:e percentilen. Varje barn stod på underhållsbehandling med 6-merkaptopurin och dosen var beräknad baserat på deras kroppsytta. Medel-AUC (0-∞) för 6-merkaptopurin i gruppen över 75:e percentilen var 2,4 gånger lägre än den för gruppen under 75:e percentilen. Barn som anses vara överviktiga kan därför kräva azatioprin doser i den övre delen av dosintervallet och noggrann övervakning av svaret på behandlingen rekommenderas (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Studier med azatioprin har inte visat någon skillnad i 6-merkaptopurinfarmakokinetik 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 avsnitt 4.2).

Azatioprin och/eller dess metaboliter elimineras genom hemodialys, med cirka 45 % eliminering av radioaktiva metaboliter under en dialys på 8 timmar.

### *Nedsatt leverfunktion*

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-merkaptopurin exponeringen 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 avsnitt 4.2).

### **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### *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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa.

Mannitol.

Majsstärkelse.

Povidon.

Kroskarmellosnatrium.

Natriumstearylfumarat.

Opadry Clear OY-7240: Hypromellos  
Makrogol 4000

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminiumblisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98,100 tabletter i blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Förutsatt att tablettens filmdragering är intakt föreligger ingen risk för skadliga effekter vid hantering av azatioprintabletter.

Filmdragerade azatioprintabletter ska inte delas och, förutsatt att drageringen är intakt, krävs inga ytterligare försiktighetsåtgärder vid hantering av dem.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
DK-5260 Odense S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

22455

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

16.12.2005 / 15.12.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-01-19