

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imurel 25 mg filmdragerad tablett

Imurel 50 mg filmdragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Azatioprin

Varje tablett innehåller 25 mg eller 50 mg av den aktiva substansen azatioprin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 25 mg tablett innehåller 37 mg laktosmonohydrat.

Varje 50 mg tablett innehåller 74 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Orange, filmdragerad, rund, bikonvex tablett, märkt IM 2.

50 mg: Gul, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med skåra, märkt IM 5.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imurel används som en immunsuppressiv antimetabolit antingen ensamt eller oftare, 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.

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

Imurel är avsett 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.

Imurel, antingen ensamt eller oftare 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 administreringssätt

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

Transplantationer

Beroende på den immunsuppressiva regimen kan en dos upp till 5 mg/kg kroppsvikt per dag ges oralt under den första behandlingsdagen.

Underhållsdosen ska vara mellan 1 och 4 mg/kg kroppsvikt per dag och ska justeras enligt kliniska behov 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 vanligen 1–3 mg/kg kroppsvikt per dag och ska justeras, inom dessa gränser, beroende på kliniskt svar (som kanske ses först efter flera 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 ingen förbättring i patientens tillstånd sker inom tre månader ska man överväga att sätta ut azatioprin. 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.

Underhållsdoser 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

Transplantationer

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

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 administrering av azatioprin till äldre patienter 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 rekommenderas det att njur- och leverfunktionen övervakas och att överväga dosreduktion vid nedsatt funktion (se avsnitt 4.2).

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 svår azatioprintoxicitet vid konventionella doser av azatioprin och behöver i allmänhet 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 azatioprindoser, men vissa kan kräva dosreduktion. Geno- och fenotyper 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). Genotypbestämning 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 och azatioprin administreras samtidigt är det ytterst viktigt att endast 25 % av den normala dosen azatioprin ges, eftersom allopurinol minskar nedbrytningshastigheten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela.

Imurel 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 Imurel. Illamåendet verkar lindras om tabletterna tas efter måltid. Administrering av azatioprintabletter direkt efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutiska effekter ska därför övervägas om tabletterna tas på detta sätt (se avsnitt 4.8).

Tabletten ska inte tas med mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 4.5). Imurel ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mjölk eller mjölkprodukter (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot azatioprin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid överkänslighet mot 6-merkaptopurin ska risk 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 finns potentiella risker vid användning av azatioprin. Det ska endast förskrivas om patienten kan övervakas på lämpligt sätt för toxiska effekter under behandlingen.

Särskild uppmärksamhet ska sättas på övervakning av hematologiskt svar och på att minska underhållsdosen till den minsta dos som krävs för kliniskt svar.

Under behandlingens åtta första veckor bör den fullständiga blodbilden, inklusive trombocyter, kontrolleras en gång per vecka eller oftare om högre doser används eller om svår njur- och/eller leversjukdom föreligger. Blodstatus kan kontrolleras mera sällan senare under behandlingen, men det rekommenderas att fullständig blodstatus kontrolleras månatligen, eller åtminstone i intervaller som inte är längre än tre månader.

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

Den synliga påverkan av azatioprin på blodbilden, inklusive leucocytnivån, korrelerar inte alltid med den immunsuppressiva effekten. Detta bör tas i beaktande ifall man planerar insättning av andra preparat med benmärgshämmande effekt (ex. vis cytostatika) eller om dessa givits nyligen. Dosreduktion av azatioprin bör då övervägas.

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 vid samtidig användning 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 svår 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 myelosuppression (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 och vice versa, såvida inte patienten, med hjälp av allergologiskt test, har visats vara överkänslig mot de läkemedel som orsakat överkänslighetsreaktionen, och testats negativt för andra medel.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av azatioprin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Sänkt startdos ska övervägas hos dessa patienter och hematologiskt svar ska övervakas noga (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsade data indikerar att azatioprin inte är gynnsamt för patienter med brist på hypoxantinguandin-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 fastställa vilken roll azatioprin har för 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 långvägigt 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 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 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.

För patienter med ökad risk 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 forskrivaren 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 kan passiv immunisering med *varicella-zoster* immunoglobulin (VZIG) övervägas för att undvika att patienten utvecklar vattkoppor eller herpes zoster.

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 medel. 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 6 månader) eller patienter med dokumenterad tidigare HBV-infektion som får immunsuppressiva medel har risk för reaktivering av HBV replikation med asymtomatisk ökning av nivåerna av HBV DNA och ALT i serum. Profylaktisk behandling med orala anti-HBV-medel enligt lokala riktlinjer kan övervägas.

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 tar 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.

Laktos

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

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). Imurel 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 orsaka en avvikande och potentiellt skadlig reaktion mot 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 avdödade vacciner är troligt och ett sådant svar har observerats för hepatit B-vaccin hos patienter som behandlats 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, uttryckt som medelkoncentration av specifika antikapsulära antikroppar.

Effekt av samtidig läkemedelsbehandling på Imurel

Ribavirin

Ribavirin hämmar enzymet inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH), vilket leder till en lägre produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Svår myelosuppression har rapporterats efter samtidig administrering av azatioprin och ribavirin. Samtidig administrering är därför inte tillrådlig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Cytostatika/myelosuppressiva medel (se avsnitt 4.4)

Om möjligt ska samtidig behandling med cytostatika eller läkemedel som kan ha en myelosuppressiv effekt, 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 administrering av azatioprin och ACE-hämmare.

Det har antytts att cimetidin och indometacin har myelosuppressiva effekter som kan förstärkas av samtidig administrering av azatioprin.

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och andra xantinoxidashämmare

Xantinoxidas 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 25 % 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 det saknas tillräckliga data för att fastställa en adekvat dosreduktion av azatioprin.

Aminosalicylat

In vitro- och *in vivo*-studier visar att aminosalicylsyra-derivat (t.ex. olsalazin, mesalazin eller sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Därför skall man överväga att ge lägre doser azatioprin vid samtidig administrering av aminosalicylatderivat (se avsnitt 4.4).

Metotrexat

Metotrexat (20 mg/m² oralt) ökade 6-merkaptopurins AUC med cirka 31 % och metotrexat (2 eller 5 g/m² intravenöst) ökade 6-merkaptopurins AUC med 69 respektive 93 %.

Infliximab

En interaktion mellan azatioprin och infliximab har observerats. Patienter som fortgående fick azatioprin upplevde en övergående ökning av nivåerna av 6-TGN (6-tioguaninnukleotid, en aktiv metabolit av azatioprin) och minskning av genomsnittligt antal leukocyter under de första veckorna efter infusion med infliximab. Antalet återgick till tidigare nivåer efter 3 månader.

Neuromuskulära blockerare

Det finns klinisk evidens för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel. Experimentella data bekräftar att azatioprin vänder den neuromuskulära blockaden som framkallas av icke-depolariserande medel och visar att azatioprin förstärker den neuromuskulära blockad som framkallas av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

Effekt av Imurel på andra läkemedel

Antikoagulanter

Inhibering av den antikoagulatoriska effekten av warfarin och acenokumarin har rapporterats vid samtidig administrering med azatioprin. Därför kan högre doser av antikoagulanter behövas. Det rekommenderas att koagulationstest övervakas noggrant när antikoagulanter administreras samtidigt med azatioprin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Avsevärd transplacent och transamniotisk överföring av azatioprin och dess metaboliter från mor till foster har påvisats.

Imurel ska inte ges till patienter som är gravida eller kan tänkas bli gravida inom en snar framtid utan att noggrant väga risker mot fördelar.

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

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.

Mutagenicitet

Kromosomala avvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlats med azatioprin. Förutom i mycket sällsynta fall har några uppenbara fysiska tecken på avvikelser inte observerats hos barn till patienter som behandlats med azatioprin. 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 en andel nyfödda vilkas mödrar behandlats med azatioprin under graviditeten. Extra uppmärksamhet beträffande hematologisk monitorering rekommenderas vid behandling under graviditet.

Amning

6-merkaptopurin har påvisats i råmjölk och bröstmjölk hos kvinnor som behandlats med azatioprin. Tillgängliga data visar att mängden som utsöndras i bröstmjölk är låg. På basen 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 Imurel 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. Negativ effekt på dessa aktiviteter kan inte förutspås från 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, vanligen uttryckt som leukopeni, trombocytopeni eller anemi; virus-, svamp- och bakterieinfektioner; livshotande leverskada, överkänslighet, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Tabell över biverkningar

Följande klassificering har använts för att ange frekvenser:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
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-virus förknippad PML har rapporterats efter användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (innefattande cystor och polyper)	Sällsynta	Neoplasier inräknat lymfoproliferativa störningar, hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi), uterin livmodershalscancer <i>in situ</i> , akut myeloisk leukemi och myelodysplasi (se avsnitt 4.4)
	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 nekrolis
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Pellagra (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), Tremor
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Reversibel pneumoni
Mag-tarmkanalen	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 leverskada

	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 får azatioprin ensamt eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, särskilt kortikosteroider, har visat ökad känslighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive svåra eller avvikande infektioner, och reaktivering av VZV, hepatit B och andra infektiösa ämnen (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, benmärgsfunktionsnedsättning 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 sänkt dosen av azatioprin vid samtidig allopurinolbehandling (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 sällsynta.

Immunsystemet

Flera olika kliniska syndrom som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet har beskrivits i enstaka fall efter administrering av azatioprin tabletter 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.

Omedelbart utsättande av azatioprin, och vid behov insättning av cirkulationsstödande behandling har lett till tillfrisknande i de flesta fall.

Andra uttalade underliggande sjukdomar har bidragit till de mycket sällsynta dödsfall som rapporterats.

Efter överkänslighetsreaktioner mot azatioprin ska behovet för fortsatt behandling noggrant utvärderas individuellt.

Mag-tarmkanalen

Vissa patienter kan uppleva illamående i början av behandlingen med azatioprin. Vid oral administrering verkar illamåendet lindras om tabletterna tas efter måltid. Administrering av azatioprintabletter efter måltid kan dock minska absorptionen och övervakning av terapeutiska effekter ska därför övervägas efter oral 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

Gallstas och försämring av leverfunktionen har i några fall rapporterats i samband med behandling med azatioprin, men är vanligtvis reversibelt vid utsättande av behandling. Detta kan ha samband med symtom på en överkänslighetsreaktion (se Immunsystemet).

Sällsynt men livshotande hepatisk skada har framförallt beskrivits i samband med kronisk administrering av azatioprin. Histologiska fynd innefattar sinusoidal dilation, peliosis hepatitis, venös ocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. Utsättande av azatioprin har hos vissa patienter resulterat i permanent förbättring av leverhistologi och symtom, medan andra patienter endast visat temporär sådan förbättring.

Hud och subkutan vävnad

Håravfall har beskrivits i många fall för patienter som fått azatioprin och andra immunsuppressiva läkemedel. I många fall inträdde en spontan förbättring trots att behandlingen fortsatte.

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Oförklarlig infektion, ulceration i halsen, blåmärken och blödningar är de huvudsakliga tecknen på överdosering med azatioprin och beror på benmärgsdepression som är maximal efter 9-14 dagar. Det är mer troligt att dessa tecken 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

Då det inte finns någon specifik antidot ska blodbildens noga övervakas och allmänna stödåtgärder, tillsammans med lämplig blodtransfusion, sättas in om nödvändigt. 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

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod L04AX01.

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

Imurel (azatioprin) underlättar överlevandet och funktionen av transplanterat organ och har även signifikant terapeutisk effekt hos en del patienter med autoimmuna sjukdomar. Hos patienter med reducerad njurfunktion utsöndras preparatet och dess metaboliter med minskad hastighet och med fortsatt kumulativ effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Azatioprin absorberas väl efter oral administrering. Även om inga studier om effekterna av föda har gjorts med azatioprin, har farmakokinetiska studier som är relevanta för azatioprin 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 xantinoxidas (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 [³⁵S]-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 [³⁵S] 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 istället 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 spjälks en liten del av azatioprin mellan S-atomen och purinringen. Endast en liten andel av den administrerade azatioprindosen utsöndras ometaboliserad i urinen.

Metabolism

Tiopurin S-metyl-transferas (TPMT)

TPMT-aktiviteten är omvänt relaterad till 6-merkaptopurin-deriverad tioguanin-nukleotidkoncentration i röda blodkroppar, 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.

Genotyptestning kan bestämma patientens allelmönster. För tillfället står 3 alleler, TPMT*2, TPMT*3A och TPMT*3C, för cirka 95 % av individerna med nedsatta nivåer av TPMT-aktivitet. Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har två alleler av TPMT genen som inte fungerar (homozygot brist) och har liten eller ingen detekterbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har en TPMT allel som inte fungerar (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 cirka 2 % som har mycket hög TPMT-aktivitet. Fenotyptestning bestämmer nivån av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i röda blodkroppar och kan också ge information (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientpopulationer

Pediatrisk 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 azatioprindoser i den övre delen av dosintervallet och noggrann övervakning av svaret på behandlingen rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier med azatioprin har inte visat någon skillnad i 6-merkaptopurin-farmakokinetik hos uremiska patienter jämfört med hos njurtransplanterade patienter. Då lite är känt om aktiva azatioprinmetaboliter vid nedsatt njurfunktion 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En studie med azatioprin utfördes i tre grupper med njurtransplanterade patienter: de utan leversjukdom, de med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och de med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien visade att 6-merkaptopurinexponeringen var 1,6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (men utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion 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 dräktiga råttor, möss och kaniner som fick azatioprin i doser från 5 till 15 mg/kg kroppsvikt per dag under organogensen har visat varierande grader av fostermissbildningar. Teratogenicitet var uppenbart hos kaniner vid 10 mg/kg kroppsvikt per dag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 37 mg resp. 74 mg, magnesiumstearat, stearinsyra, hypromellos, majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, makrogol 400.

Tabl. 25 mg: färgämnen (titandioxid E 171, järnoxid E 172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg: 50 tabletter i tryckförpackning PVC/aluminium.

50 mg: 50 resp. 100 tabletter i tryckförpackning PVC/aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Säker hantering

Imurel bör inte delas eller krossas. Förutsatt att tabletternas filmdragering är intakt föreligger ingen risk för skadliga effekter vid hantering av Imurel.

Kassering

Imurel skall kasseras i enlighet med gällande lokala föreskrifter för destruktion av farliga ämnen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10577 (25 mg)

8204 (50 mg)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1987-05-08 / 2007-07-01 (25 mg)

1968-03-14 / 2007-07-01 (50 mg)

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-31