

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azamun[®] 25 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

Azamun[®] 50 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atsatiopriini, 25 mg tai 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Azamun 25 mg: Vaaleankeltainen, kupera-pintainen, kalvopäällysteinen tabletti.
Halkaisija n. 6 mm, paino n. 90 mg. Tunnus AE 25 toisella puolella ja G toisella puolella.

Azamun 50 mg: Vaaleankeltainen, kupera-pintainen, kalvopäällysteinen tabletti.
Halkaisija n. 8 mm, paino n. 180 mg. Tunnus AE 50 toisella puolella ja jakouurre toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elimensiirtojen jälkeen helpottamaan siirännäisen eloonjäämistä sekä estämään hylkimisreaktioita. Tällöin atsatiopriinia käytetään yleensä yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden, useimmiten kortikosteroidien, kanssa.

Autoimmuunisairauksien immunosuppressiivinen hoito. Atsatiopriini ei ole nivelreuman eikä LED-taudin ensisijainen lääke. Se tulee kysymykseen muuhun hoitoon huonosti reagoivan, jatkuvasti aktiivisen ja nopeasti progredioivan reuman tai LEDin hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Transplantaation jälkeen: Alkuannos sekä aikuisille että lapsille on 2–5 mg/kg/vrk. Ylläpitoannokseksi riittää yleensä 1–2 mg/kg/vrk. Annos pitää määritellä kliinisen tarpeen, hoitovasteen ja hematologisen siedettävyyden mukaisesti. Annostus riippuu muusta samanaikaisesta hoidosta. Azamun-hoidon lopettaminen saattaa vuosienkin hoidon jälkeen suurentaa hylkimisreaktion ilmaantumiseriskää. Azamun-annosta ei pidä suurentaa toksiselle tasolle uhkaavan hylkimisreaktion vuoksi. Azamun-hoidon keskeytys voi olla tarpeen vaikean hematologisen tai muun haittavaikutuksen vuoksi, vaikka seurauksena saattaa kehittyä hylkimisreaktio.

Muut käyttöaiheet: Tavallisesti 1–2,5 mg/kg/vrk sekä aikuisille että lapsille. Annos pitää määritellä kliinisen vasteen (jota ei ehkä havaita ennen kuin viikkoja tai kuukausia kestäneen

hoidon jälkeen) ja hematologisen siedettävyyden mukaisesti. Muun kuin elimensiirtojen yhteydessä annettavan hoidon lopettamista pitää harkita, ellei merkittävää hoitovastetta saavuteta kolmen kuukauden kuluessa.

Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, ja ne pitää niellä kokonaisina. Jos tabletit joudutaan murskaamaan, kädet ja hengitystiet on suojattava.

Annostus erityisryhmillä

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia. Lisäksi tarpeen ovat hematologinen seuranta ja maksan toimintakokeiden seuranta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia, ja hematologinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Vanhukset

Atsatiopriinin käytöstä vanhusten hoidossa on vain rajoitetusti kokemuksia. Vaikka käytettävissä olevan tiedon perusteella vanhuksilla ei esiinny haittavaikutuksia yleisemmin kuin muilla atsatiopriinin käyttäjillä, suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienimpiä annoksia. Vanhusten hoitoa aloitettaessakin suositellaan pientä annosta, ja ylläpitoannoksen pitää olla mahdollisimman pieni (1 mg/kg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Erityistä huomiota pitää kiinnittää hematologiseen seurantaan ja annoksen pienentämiseen niin pieneksi kuin on mahdollista ilman, että kliininen vaste kärsii.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys atsatiopriinille tai jollekin muulle valmisteen aineosalle. Merkaptopuriinille yliherkät voivat reagoida samoin myös atsatiopriiniin.

Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Immunosuppressiivista lääkitystä käyttävien potilaiden riski sairastua vakavaan infektiin on suurentunut (ks. kohta 4.8).

Useita immunosuppressiivisia lääkkeitä käyttävillä potilailla on liiallisen immunosuppression riski, minkä vuoksi immunosuppressiivisten lääkkeiden annoksen pitäisi olla mahdollisimman pieni.

Jos allopurinolia käytetään samanaikaisesti, atsatiopriinin annos pitää pienentää neljännekseen tai kolmannekseen tavanomaisesta (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö on aiheuttanut vakavan leukopenian (ks. kohta 4.5).

Hermostusliikkeen salpaajat

Atsatiopriinin samanaikaisessa käytössä hermo-lihasliitoksen salpaajien, kuten atrakuurin, rokuronin, sisatrukurin tai suksametonin (kutsutaan myös suksinyylikoliiniksi) kanssa on oltava erityisen varovainen (ks. kohta 4.5). Anestesiologin on tarkistettava ennen leikkausta, saako potilas atsatiopriinia.

Sweetin oireyhtymää (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi) on raportoitu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat käyttäneet atsatiopriinia Crohnin taudin tai ulseratiivisen koliitin hoitoon. Kirjallisuudessa on kuvattu yksittäisiä atsatiopriinihoitoon liittyneitä Sweetin oireyhtymätapauksia myasthenia gravista tai MS-tautia sairastaneilla potilailla. Sweetin oireyhtymän oireita ovat äkillisesti ilmaantuvat kivuliaat, punoittavat täplät tai kyhmyt, joissa histologisesti on tiivis neutrofiilien kertymä ihossa, mutta ei vaskuliittia viittaavia muutoksia, ja kehon lämpötilan nousu yli 38 °C:n (ks. 4.8). Sweetin oireyhtymän aiheuttajaa ei tiedetä, mutta todennäköisesti sillä ei ole yhteyttä tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) geneettiseen polymorfismiin. Atsatiopriinihoitoon liittyvä Sweetin oireyhtymä saattaa olla alidiagnosoitu, koska sen voi helposti sekoittaa tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyviin ihomuutoksiin.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus tai karsinogeenisuus

Immunosuppressiivista hoitoa, myös atsatiopriinia, saavilla potilailla on muita suurempi riski lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden pahanlaatuisten sairauksien, etenkin ihosyöpien (melanooma ja muu kuin melanooma), sarkoomien (Kaposin ja muu kuin Kaposin sarkooma) ja kohdunkaulan in situ -karsinooman kehittymisestä. Lisääntynyt riski vaikuttaa liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. On ilmoitettu, että immunosuppression lopettaminen saattaa johtaa lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressoitumiseen.

Useita immunosuppressantteja (myös tiopuriineja) sisältävää hoito-ohjelmaa on toteutettava varovasti, koska se voi aiheuttaa lymfoproliferatiivisia sairauksia, myös sellaisia, joiden on ilmoitettu johtaneen kuolemaan. Usean samanaikaisesti annettavan immunosuppressantin yhdistelmä lisää Epstein-Barrin virukseen (EBV:hen) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien kehittymistä. Ihosyöville alttiiden potilaiden on syytä suojautua auringolta ja UV-säteilyltä käyttämällä suojaavia vaatteita ja korkean suojakertoimen aurinkovoiteita.

Luuydinvaikutusten toteamiseksi hoidon ensimmäisten viikkojen (8. viikkoon asti) aikana pitää seurata viikoittain täydellistä verenkuvaa, myös trombosyyttejä. Ylläpito-hoidon aikana tutkimus pitää toistaa vähintään kuukauden välein. Jos ilmenee luuytimen toiminnan heikkenemiseen liittyviä löydöksiä, Azamun-hoito pitää keskeyttää tai annosta pienentää.

Azamun-tablettien käyttöön pitää suhtautua varoen, jos potilaalla on sappiteiden tukos tai toksinen hepatiitti. Jos potilaalla on maksan toimintahäiriö, täydellistä verenkuvaa ja maksan toimintakokeita pitää seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositellaan käytettäväksi annosteluasteikon pienempiä annoksia, ja hematologista vastetta pitää seurata. Annosta on edelleen pienennettävä, jos ilmenee hematologista toksisuutta (ks. kohta 4.2). Osittaisesta tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) puutteesta kärsivillä potilailla atsatiopriinin metabolia voi olla muuttunutta, ja täten sen myelotoksinen vaikutus voi lisääntyä. Samanaikainen salisylaattivalmisteiden käyttö voimistaa tätä vaikutusta. Lisäksi on raportoitu, että vähentynyt TPMT:n aktiivisuus suurentaa sekundaaristen leukemioiden ja myelodysplasian riskiä potilailla, jotka käyttävät 6-merkaptopuriinia (atsatiopriinin aktiivinen metaboliitti) yhdessä muiden sytotoksisten valmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Hypoksantiiniguaniinifosforibosyyylitransferaasin vajauksesta kärsiville (Lesch–Nyhanin oireyhtymä) atsatiopriinin käyttöä ei suositella, koska poikkeavan metabolian vuoksi lääkkeen käytöstä saatava hyöty on kyseenalainen.

Atsatiopriinihoitoa saavilla potilailla pitää välttää eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käyttöä (ks. kohta 4.5).

Atsatiopriinihoidon aikana vaste inaktivoituihin rokotteisiin voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

Varicella zoster -virusinfektio (vesirokko tai vyöruusu) voi kehittyä vakavaksi, kun potilas saa immunosuppressiivista hoitoa. Tarpeellisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä taudin puhkeamisen ehkäisemiseksi tai taudin hoitamiseksi.

Eläinkokeiden ja yksittäisten tapauselostusten perusteella atsatiopriinihoito saattaa huonontaa siittiöiden muodostusta ja niiden laatua, mistä saattaa seurata ongelmia hedelmöittämiskyvyssä ja sikiönkehityksessä. Sekä äidin että isän Azamun-hoidon aikana ja 6–12 kuukauden ajan hoidon loppumisen jälkeen suositellaan tehokasta ehkäisyä sikiövaurioiden riskin pienentämiseksi.

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmuunisairauksista, etenkin tulehduksellisesta suolistosairaudesta (IBD:stä) kärsiville potilaille. Alttius sairauden kehittymiselle saattaa lisääntyä atsatiopriinin käytön yhteydessä. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä kehittyy tai jos sitä epäillään, sen arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain, ja atsatiopriinihoito on lopetettava. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita esimerkiksi EBV:n tai sytomegaloviruksen aiheuttamien infektiioireiden varalta, sillä niiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hermosto- ja lihaskudoksen salpaajat

Atsatiopriinin nondepolarisoivia lihasrelaksanteja antagonisoivasta vaikutuksesta on kliinistä näyttöä. Kokeelliset tiedot vahvistavat, että atsatiopriini kumoaa nondepolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitoksen salpauksen, ja osoittavat, että atsatiopriini voimistaa depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttamaa hermo-lihasliitoksen salpausta (ks. kohta 4.4).

Allopurinoli/oksimpurinoli/tiopurinoli sekä muut ksantiinioksidaasin estäjät

Ei-kliinisten tietojen perusteella muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, voivat pidentää atsatiopriinin vaikutusta ja mahdollisesti lisätä luuydinlammaa. Samanaikaista käyttöä ei suositella, koska atsatiopriiniannoksen riittävästä pienentämisestä ei ole riittävästi tietoja.

Muiden luuytimen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytettynä atsatiopriini saattaa voimistaa luuytimeen kohdistuvaa vaikutusta. Pitkäaikaisesta yhteiskäytöstä sulfatrimetopriimin kanssa on seurannut trombosytopeniaa ja neutropeniaa.

Varfariini- ja fenprokumoniannosta voidaan joutua suurentamaan atsatiopriinihoidon aikana.

Merkaptopuriinia ei pidä käyttää samanaikaisesti atsatiopriinin kanssa (atsatiopriini metaboloituu merkaptopuriiniksi).

ACE:n estäjät (kaptopriili, enalapriili) voivat aiheuttaa luuydinsuppressiota (anemia, leukopenia), joten verenkuvaa pitää seurata (ks. kohta 4.4).

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käyttöä pitää välttää (ks. kohta 4.4).

Ribavariini voi vähentää atsatiopriinin poistumaa, joten yhteiskäyttö suurentaa luuydintoksisuuden riskiä.

Febuksostaatti vähentää atsatiopriinin ksantiinioksidaasivälitteistä metaboliaa, joten atsatiopriinin pitoisuus plasmassa voi suurentua.

Atsatiopriini vähentää siklosporiinin imeytymistä ja voi siten pienentää siklosporiinin pitoisuutta plasmassa.

Salisylaattivalmisteiden (myös mm. sulfasalatsiinin, mesalatsiinin ja olsalatsiinin) ja atsatiopriinin samanaikainen käyttö lisää luuydintoksisia vaikutuksia, jos potilaalla on osittainen tiopuriinimetyylitransferaasin (TPMT) puute.

Yhteisvaikutuksia simetidiinin, penisillamiinin ja furosemidin kanssa on epäilty, mutta niiden kliininen merkitys on vielä vahvistamatta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Atsatiopriinihoitoa ei suositella aloitettavaksi raskauden eikä imetyksen aikana. Atsatiopriinin vaikutuksista sikiönkehitykseen on ristiriitaisia tietoja. Hoidon jatkamisesta raskauden aikana tulee päättää potilaskohtaisesti ja ottaen huomioon äidin sairaus ja sikiövaurion riski.

Atsatiopriinia saavien äitien maidosta on osoitettu 6-merkaptopuriinia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atsatiopriinilla ei ole osoitettu olevan vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Atsatiopriinin tärkein haittavaikutus on luuytimen toiminnan heikkeneminen, joka ilmenee useimmiten leukopeniana, mutta myös trombosytopeniaa, anemiaa ja pansytopeniaa on raportoitu. Hoidon aikana luuytimen toimintaa pitää seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Muita hematologisia haittavaikutuksia ovat megaloplastinen erytropoieesi ja makrosytoosi.

Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu yleisyydsluokkien mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1000 ja < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000 ja < 1/1000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot elinsiirtopotilailla, jotka saavat atsatiopriinia yhdistelmänä muiden immunosuppressoivien lääkkeiden kanssa
	Melko harvinainen	Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot muissa potilasryhmissä Lisääntynyt alttius opportunistisille infektioille

		(virukset, sienet, alkueläimet, atyyppiset bakteerit)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Kasvaimet sekä lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomat (Kaposin sarkooma ja muut kuin Kaposin sarkoomat) ja kohdunkaulan in situ -karsinooma (ks. kohta 4.4). Akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplasia.
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Luuytimen depressio, leukopenia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Melko harvinainen	Anemia
	Harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia, megaloblastinen anemia, punasoluhypoplasia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet
	Harvinainen	Lääkekuume
Sydän	Harvinainen	Rytmihäiriöt
Verisuonisto	Harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Korjautuva pneumoniitti
	Harvinainen	Interstitiellinen pneumonia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
	Melko harvinainen	Haimatulehdus, oksentelu, ripuli
	Harvinainen	Suolistoverenvuoto, ohutsuolinekroosi, ohutsuoliperforaatio
	Hyvin harvinainen	Koliitti, divertikuliitti ja suolen perforaatio elinsiirtopotilailla, vakava ripuli IBD-potilailla
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappitietukos, maksaentsyymiarvojen suurentuminen
	Harvinainen	Toksinen maksatulehdus, hengenvaarallinen maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Hiusten lähtö, ihoreaktio
	Hyvin harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
	Tuntematon	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi (Sweetin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelkivut

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Tyypillisiä yliannostuksen oireita ovat selittämätön infektio, kurkun haavaumat, mustelmat ja verenvuodot luuydinsuppression seurauksena, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, viivästynyt leukopenia, maksan ja munuaisten toiminnan häiriöt.

Jo hoitoannokset voivat aiheuttaa atsatiopriinin yliannostuksen oireita. Toisaalta kirjallisuudessa on kuvattu tapaus, jossa munuaissiirtopotilas otti 7500 mg atsatiopriinia. Välittömiä oireita olivat tällöin pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, joita seurasivat lievä leukopenia, maksan toiminnan lievä häiriintyminen sekä parantunut munuaistoiminta.

Yliannostuksen hoito on ensisijaisesti oireenmukainen, spesifistä vastalääkettä ei ole. Imeytymätön lääke voidaan poistaa aktiivihieien ja mahahuuhtelun avulla. Dialyysi ja hemoperfuusio ovat hyödyllisiä imeytyneen lääkkeen poistossa. Nestetasapainosta ja tulehdusten ehkäisystä pitää huolehtia, verenkuvaan pitää seurata ja tarvittaessa antaa tuoreverta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut immunosuppressantit, atsatiopriini

ATC-koodi: L04AX01

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) johdos. Se vaikuttaa entsyymitason puriiniaineenvaihduntaan estäen adeniinin ja guaniinin synteesiin osallistuvien entsyymien toimintaa. Atsatiopriini heikentää immuunivastetta. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tiedetä, mutta atsatiopriinin on oletettu vaikuttavan seuraavien mekanismien kautta:

- Vapautuva 6-merkaptopuriini toimii puriinin antimetaboliittina.
- Alkyloituminen salpaa entsyymien SH-ryhmiä.
- Monien nukleinihapon synteesireittien estyminen salpaa immuunivasteen määräytymiseen ja vahvistumiseen osallistuvien solujen jakautumisen.
- Puriinin tioanalogien inkorporoituminen vaurioittaa DNA:ta.

Atsatiopriinin vaikutus kohdistuu voimakkaimmin T-soluihin, minkä vuoksi se soveltuu auto-immuunisairauksien hoitoon. Sen käyttö vähentää kortikosteroidien tarvetta. Atsatiopriinin käyttö elimensiirtojen yhteydessä on tavanomainen käytäntö pyrittäessä hylkimisreaktion estoon. Sen on osoitettu parantavan munuaissiirteiden toipumista siirron jälkeen. Tavallisesti atsatiopriinia käytetään yhdessä muun immunosuppressiivisen hoidon, useimmiten kortikosteroidien ja/tai

siklosporiinin, kanssa. Elimenssiirron jälkeinen hoito aloitetaan yleensä suuremmalla annoksella. Annos titrataan pienemmäksi kliinisen vasteen mukaisesti. Ylläpitohoitoa pitää yleensä jatkaa vuosia.

5.2 Farmakokineetikka

Atsatiopriini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Oraalisesta annoksesta noin 12 % päätyy ulosteeseen. Atsatiopriini sitoutuu plasman proteiineihin noin 30-prosenttisesti ja jakautuu nopeasti kudoksiin. Puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Lääkkeen pitoisuus plasmassa jää pieneksi, eikä sen määrittämisellä ole kliinistä arvoa. Kliinisen tehon kannalta oleellisia ovat lääkkeen ja aktiivisten metaboliittien pitoisuudet kudoksissa. Atsatiopriini metaboloituu nopeasti 6-merkaptopuriiniksi ja edelleen solun sisällä tioinosiinihapoksi, joka on lääkevaikutuksesta vastaava antimetaboliitti. 6-merkaptopuriinin inaktivoinnista vastaa ksantiinioksidaasi, ja lopputuloksena syntyy tiouraattihappoa, joka erittyy virtsaan. Ksantiinioksidaasin esto allopurinolilla vaikuttaa voimakkaasti atsatiopriinin vaikutuksiin (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset). Atsatiopriinin biologinen puoliintumisaika elimistössä on noin 24 tuntia. Vaikka munuaisten kautta tapahtuva erittyminen ei todennäköisesti vaikuta lääkkeen tehoon eikä haittavaikutuksiin, suositellaan annoksen pienentämistä, jos potilaan munuaistoiminta on voimakkaasti heikentynyt.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsatiopriini on koe-eläimillä vaikuttanut karsinogeenisesti. Se saattaa myös potilailla edistää pahanlaatuisen kasvainten ilmaantumista hoidon aikana.

Munuaissirto- ja leukemiatililla on todettu enemmän ihosyöpää, retikkelisolukasvaimia ja lymfoomia kuin verrokeilla. Reumapotilailla eräiden kiinteiden kasvainten ilmaantuvuus on lisääntynyt, joskin tämä riski näyttäisi olevan pienempi reumapotilailla kuin muilla atsatiopriinia käyttävillä.

Koe-eläimillä on todettu mutageenisia vaikutuksia. Potilailla on hoidon aikana todettu kromosomimuutoksia, jotka ovat palautuneet hoidon päätyttyä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiudin

Mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, maissitärkkelys, povidoni 25000, kroskarmelloosinatrium, natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi, makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C)

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Azamun 25 mg:

100 tablettia: muovitölkki (HDPE) ja helposti avattava kaksiosainen muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

Azamun 50 mg:

100 tablettia: muovitölkki (HDPE) ja helposti avattava kaksiosainen muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

250 tablettia: muovitölkki (HDPE) ja muovikansi (LDPE) tai muovitölkki (PP) ja muovikansi (HDPE)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Azamun 25 mg: MTnr 11021

Azamun 50 mg: MTnr 10104

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Azamun 25 mg: 9.8.1993 / 14.9.2007

Azamun 50 mg: 8.11.1989 / 14.9.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2019