

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ATSIMUTIN, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ATSIMUTIN, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTitatiivNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg või 50 mg asatiopriini.

INN. *Azathioprinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Üks 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 34,36 mg...35,25 mg laktoosmonohüdraati.

Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 68,72 mg...70,50 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg tabletid on oranžikaspruuni värvi, õhukese polümeerikattega, ümmargused, kaksikkumerad; tablettide ühele küljele on pressitud "AZ25" ja teine külj on sile. Paksus 2,3...2,7 mm, läbimõõt 6,0 mm.

50 mg tabletid on helekollast värvi, õhukese polümeerikattega, ümmargused, kaksikkumerad; tablettide ühele küljele on pressitud "AZ50" ja teisel küljel on poolitusjoon. Paksus 3,0...3,6 mm, läbimõõt 8,0 mm.

50 mg tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Immunosupressioonravi täiendava ravimina baasravi immunosupressantidele.

Äratõukereaktsiooni ennetamine allogeense neeru, maksa, südame, kopsu või kõhunäärme transplantatsiooni puhul kombinatsioonis teiste immunosupressantidega.

Asatiopriini kui immunosupresseerivat antimetaboliiti kasutatakse üksikult või kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste immuunvastust mõjutavate ravimitega. Ravitoime, sealhulgas steroidi annuse vähendamist võimaldav toime, võib ilmnedas alles nädalate või kuude möödudes, mis vähendab kortikosteroidide suurte annuste ja pikaajalise raviga seotud toksilisust.

Asatiopriin, üksikult, või kombinatsioonis kortikosteroididega ja/või teiste ravimitega, on näidustatud alljärgnevate haiguste raskete vormide raviks patsientidel, kes ei talu kortikosteroidravi või kellel ravivastus suurtele annustele on ebapiisav:

- raske aktiivne reumatoidartriit, mis ei allu ravile teiste vähemtoksiliste ravimitega (haigust modifitseerivad antireumaatilised ravimid);
- raske või keskmise raskusega põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit);
- süsteemne erütematoosne luupus;

- dermatomüosiit ja polümüosiit;
- autoimmuunne krooniline aktiivne hepatiit;
- nodoosne polüarteriit;
- autoimmuunne hemolüütiline aneemia;
- krooniline refraktaarne idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Transplantatsioon

Sõltuvalt immunosupressiivse ravi skeemist on annus esimesel ravipäeval kuni 5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Säilitusannus võib olla vahemikus 1...4 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ning peab olema kohandatud vastavuses kliinilise vajaduse ja hematoloogilise talutavusega.

Tõendid näitavad, et äratõukereaktsiooni ohu tõttu peab ravi asatiopriiniga jätkuma määramatu aja, isegi kui vajalik annus on väike.

Muud tingimused

Algannus on tavaliselt 1...3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas ja peab olema kohandatud vastavuses kliinilise ravivastusega (mis võib avalduda nädalate või kuude jooksul) ja hematoloogilise talutavusega. Ravivastuse ilmnedes peab kaaluma annuse vähendamist minimaalsele tasemele, mis on vajalik ravivastuse säilitamiseks. Kui patsiendi seisund ei parane 3...6 kuu jooksul, tuleb kaaluda ravimi manustamise lõpetamist.

Säilitusannus võib olla vahemikus 1...3 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, sõltuvalt kliinilisest seisundist ja patsiendi individuaalsest ravivastusest, sh hematoloogilisest talutavusest.

Tavaline annus kroonilise aktiivse hepatiidi raviks on vahemikus 1,0...1,5 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Kasutamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel

Neeru- ja/või maksapuudulikkusega patsientidel tuleb kasutada väikseimat lubatud annust. Asatiopriin on vastunäidustatud raske maksakahjustuse korral (vt lõik 4.3).

Kasutamine lastel ja noorukitel

Andmete ebapiisavuse tõttu ei soovitata asatiopriini kasutada juveniilse kroonilise artriidi, süsteemse erütematoosse luupuse, dermatomüosiidi ja nodoosse polüartriidi korral.

Teiste näidustuste korral kehtivad lastele ja noorukitele täiskasvanute annused.

Kasutamine eakatel

Spetsiifiline teave asatiopriini talutavuse kohta eakatel puudub. Soovitatakse kasutada väikseimat lubatud annust (vereanalüüsi kontroll vt lõik 4.4).

Ravitulemus võib ilmnedes nädalate või kuudega.

Ravimit võib manustada pikka aega, välja arvatud ravimi talumatuse korral.

Ravi asatiopriiniga tuleb alati lõpetada järk-järgult, patsiendi seisundit hoolikalt jälgides.

25 mg tablettide poolitamist või purustamist tuleb vältida.

50 mg tablett: tablette saab jagada võrdseteks annusteks. Kui tableti poolitamine on vajalik, vältige tableti kontakti nahaga ning tabletiosakeste sissehingamist (vt lõigud 4.4 ja 6.6). Tablettide purustamist tuleb vältida. Pikaajalise ravi korral võib olla asjakohane kasutada preparaate, mis sisaldavad 25 mg toimeainet (Atsimutin 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid).

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärlilik muteerunud geen NUDT15, on suurem oht raskekujulise asatiopriini toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.4). Enne asatiopriiniga ravi alustamist võib kaaluda NUDT15 mutatsioonide genotüüpilist testimist. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett manustatakse koos vähemalt ühe klaasitäie vedelikuga (200 ml).

Tablette manustatakse söögi ajal, et vähendada iivelduse teket.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus 6-merkaptopuriini (asatiopriini metaboliit) suhtes.
- Rasked infektsioonid.
- Tõsine maksa- või luuüdifunktsiooni kahjustus.
- Pankreatiit.
- Elusvaktsiinid, eriti BCG, rõuged, kollapalavik.
- Rasedus, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab riski (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Asatiopriini kasutamisega kaasnevad potentsiaalsed ohud, mistõttu võib ravimit määrata ainult siis, kui on võimalik tagada piisav toksilisuse kontroll kogu ravi kestel.

- Esimese 8 ravinädala jooksul tuleb vähemalt üks kord nädalas teha täielik vereanalüüs, sh trombotsüütide arv. Sagedasem kontrollimine on vajalik järgnevatel juhtudel:
 - kui kasutatakse suuri annuseid;
 - eakatel patsientidel;
 - neerufunktsiooni kahjustuse korral;
 - kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse korral (vt lõigud 4.2 ja 5.2);
 - kerge või mõõduka luuüdifunktsiooni kahjustuse korral (vt ka lõik 4.2);
 - suurenenud põrnaga patsientidel.

Vererakkude kontrolli sagedust võib vähendada pärast 8 nädalat. Soovitatav on teha täielik vereanalüüs vähemalt üks kord kuus, kuid mitte harvem kui iga 3 kuu järel.

Patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt informeerida oma arsti neeluhaavanditest, palavikust, infektsioonidest, verevalumite tekkest või teistest müelosupressiooni nähtudest.

- Eelkõige maksafunktsiooni häirega patsientidel peab regulaarselt kontrollima maksatalitlust.
- Isikud, kellel on ensüüm tiopuriinmetüültransferaasi (TPMT) kaasasündinud puudulikkus, võivad olla ebatavaliselt tundlikud asatiopriini luuüdi pärssiva toime suhtes ning neil on kalduvus luuüdi supressiooni kiireks tekkeks pärast ravi alustamist asatiopriiniga. Olukorda halvendab veelgi TPMT-d pärssivate ravimite (nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin) samaaegne manustamine. Samuti on teatatud, et TPMT aktiivsuse langus suurendab sekundaarse leukeemia ja müelodüsplaasia ohtu isikutel, kes saavad 6-merkaptopuriini (asatiopriini aktiivne metaboliit) kombinatsioonis teiste tsütotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.8).
- Piiratud andmed viitavad asatiopriini ebaefektiivsusele päriliku hüpoksaantiinguaaniinfosforibosüültransferaasi puudulikkusega patsientidel (Lesch-Nyhan'i sündroom). Seetõttu ei tohi asatiopriini nendel patsientidel kasutada.

- Samaaegsel ravil kumariin-tüüpi antikoagulantidega peab hoolikalt kontrollima verehüübivust (vt lõik 4.5).
- Ravi lõpetamine asatiopriiniga võib põhjustada seisundi olulist halvenemist, nt süsteemse erütematoosse luupuse ja kaasuva nefriidi, dermatomüosiidi ja polümüosiidi, Crohn'i tõve, haavandilise koliidi, nodoosse polüarteriidi, kroonilise refraktaarse idiopaatilise trombotsütopeenilise purpura, autoimmuunse hemolüütilise aneemia, raske ägeda reumatoidartriidi või autoimmuunse hepatiidi korral.
- Ravi asatiopriiniga tuleb alati lõpetada järk-järgult, patsiendi seisundit hoolikalt jälgides.
- Kui asatiopriini manustatakse koos inaktiveeritud või toksoidvaktsiiniga, tuleb immuunvastuse kontrolliks alati määrata tiiter.
- Ravi ajal asatiopriiniga on täheldatud nahakasvajate esinemissageduse tõusu, peamiselt päikesevalgusele eksponeeritud nahapiirkondades. Patsiente tuleb hoiatada päikesevalguse või UV-kiirgusega kaasnevast ohust ning nahka peab regulaarselt kontrollima (vt ka lõik 4.8).
- Eriline ettevaatus on vajalik ägeda ravimata infektsiooniga patsientide korral (vt ka lõik 4.3).
- Samaaegselt tsütotoksilist ravi saavatele patsientidele võib asatiopriini manustada ainult meditsiinilise järeelvalve all.

NUDT15 mutatsiooniga patsiendid

Patsientidel, kellel on pärilik muteerunud geen NUDT15, on tiopuriini tavapärase annuste korral suurem oht raskekujulise asatiopriini toksilisuse, nt varajase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Nende patsientide puhul tuleb tavaliselt annust vähendada, eriti kui tegemist on NUDT15 mutatsiooni homosügootidega (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T esinemissagedus erinevates etnilistes gruppides on järgmine: ida-aasialastel 10%, latiinsel 4%, eurooplastel 0,2% ja aafriklastel 0%. Igal juhul tuleb hoolikalt jälgida vererakkude arvu.

Progresseeruv hulgakoldeline leukoentsefalopaatia

Patsientidel, kes saavad asatiopriini koos teiste immunosupressiivsete ainetega, on teada antud inimese polüoomiviiruse poolt põhjustatud oportunistlikust infektsioonist – progresseeruvast hulgakoldelisest leukoentsefalopaatia. Immunosupressiivne ravi tuleb katkestada progresseeruva hulgakoldelise leukoentsefalopaatia esimeste märkide või haigusele viitavate sümptomite ilmnemisel ja diagnoosi kindlaks tegemiseks tuleb läbi viia asjakohane hindamine (vt lõik 4.8).

Mutageensus

Kromosoomimutatsioone on täheldatud nii mees- kui naispatsientidel, keda on ravitud asatiopriiniga. Raske on hinnata asatiopriini rolli nende mutatsioonide tekkes.

Kartsinogeensus (vt ka lõik 4.8)

Immunosupressiivset ravi, sh asatiopriin, saavatel patsientidel on lümfoproliferatiivsete haiguste ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eelkõige nahavähi (melanoom ja mittemelanoom), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoom) ja emakakaela in situ vähi tekke suurem risk. Suurem risk näib olevat seotud immunosupressiivse ravi tugevuse ja kestusega. On andmeid, et immunosupressiivse ravi katkestamine võib põhjustada lümfoproliferatiivse haiguse osalist taandumist. Mitut immunosupressanti (sh tiopuriinid) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu rakendada ettevaatusega, sest see võib põhjustada mõnel juhul surmaga lõppevaid lümfoproliferatiivseid haigusi. Mitme samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab Epstein-Barri viirusega (EBV) seotud lümfoproliferatiivsete haiguste tekkimise riski.

Märkus ravimi käsitlemise kohta

Asatiopriin on mutageenne ja potentsiaalselt kartsinogeenne ning seda peab käsitsema asjakohase ettevaatusega. Eriti kehtib see rasedate meditsiiniõdede kohta (vt lõik 6.6). Õhukese polümeerikattega tableti poolitamisel tuleb vältida naha kokkupuudet tabletipuru või murdekohaga (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Makrofaagide aktiveerumise sündroom

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on tuntud eluohtlik haigus, mis võib tekkida autoimmuunhaiguse, eelkõige põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) patsientidel, ja asatiopriini kasutamine võib vastuvõtlikkust selle haiguse tekkeks suurendada. Kui makrofaagide aktiveerumise sündroom tekib või on selle kahtlus, tuleb seda hinnata ja ravida võimalikult vara ning ravi asatiopriiniga tuleb katkestada. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud selliste nakkuste, nagu Epstein-Barri viirus ja tsütomegaloviirus, suhtes, sest teadaolevalt käivitavad need makrofaagide aktiveerumise sündroomi.

Neuromuskulaarsed blokaatorid

Eriti hoolikas tuleb olla asatiopriini samaaegsel manustamisel koos selliste neuromuskulaarsete blokaatoritega nagu atrakuurium, rokuroonium, tsisatrakuurium või suksametonium (tuntud ka kui suksinüülkoliin) (vt lõik 4.5). Anestesioloogid peavad kontrollima, kas patsientidele manustati enne kirurgilist operatsiooni asatiopriini.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- Allopurinool/oksupurinool/tiopurinool ja teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid. Lähtudes mittekliinilistest andmetest võivad teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, nagu feboksostaat, pikendada asatiopriini toimet, mis võib omakorda võimendada luuüdi supressiooni. Samaaegne manustamine ei ole soovitatav kuna asatiopriini annuse sobiva vähendamise määramiseks ei ole piisavalt andmeid.
- Asatiopriini antagonistlik toime mittedepolariseerivatele lihaselõõgastitele on kliiniliselt tõendatud. Uuringuandmed kinnitavad, et asatiopriin neutraliseerib mittedepolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarse blokaadi, ning näitavad, et asatiopriin võimendab depolariseerivate ainete esilekutsutud neuromuskulaarset blokaadi (vt lõik 4.4). Patsiente peab nõustama, et nad informeeriksid enne kirurgiat anestesioloogi oma ravist asatiopriiniga.
- Asatiopriini kombinatsiooni korral teiste immunosupressantidega, nagu tsüklosporiin või takroliimus, peab arvestama ülemäärase immunosupressiooni kõrgendatud riskiga.
- Crohni tõve ravis on täheldatud asatiopriini ja infliksimabi koostoimet. Esimestel nädalatel pärast infliksimabi infusiooni tõusis asatiopriini saavatel patsientidel mõõduvalt 6-TGN (6-tioguaaniinnukleotiid – asatiopriini aktiivne metaboliit) tase ja vähenes leukotsüütide keskmine arv, mis taastusid 3 kuu pärast eelnevate näitudeni.
- Samaaegne ravi aminosalitsülaadi derivaatidega, nt olsalasiin, mesalasiin ja sulfasalasiin, pärsib asatiopriini metabolismi maksas ja suurendab müelosupressiivse toime riski (vt lõik 4.4).
- Varfariini ja fenprokumooni samaaegsel manustamisel asatiopriiniga on täheldatud hüübimisvastase toime vähenemist, mistõttu peab hoolikalt jälgima verehüübivust (vt lõik 4.4).

- Asatiopriini samaaegne manustamine AKE-inhibiitorite, trimetoprim/sulfametoksasooli, tsimetidiini või indometatsiiniga suurendab müelosupressiooni ohtu (vt lõik 4.4).
- Samaaegne ravi asatiopriini ja müelosupressiivsete/tsütotoksiliste omadustega ravimitega võib suurendada müelotoksilisust. See kehtib ka müelosupressiivse ravi kohta, mis on lõpetatud vahetult enne ravi algust asatiopriiniga (vt lõik 4.4).
- On näidatud, et furosemiid aeglustab asatiopriini metabolismi inimese maksakoes *in vitro*. Selle kliiniline tähendus ei ole teada.
- Asatiopriini immunosupressiivne aktiivsus võib põhjustada atüüpilise ja võimaliku kahjuliku ravivastuse elusvaktsiinide suhtes ning seetõttu on teoreetilistel põhjustel asatiopriini ravi saavatel patsientidel elusvaktsiinide manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Asatiopriini ja kortikosteroidide kombinatsioonravi saavate patsientide ravivastus surmatud vaktsiinile ja hepatiit B vaktsiinile on tõenäoliselt vähenenud.
Väikesemahuline kliiniline uuring on näidanud, et asatiopriini standardannused ei mõjuta kahjulikult ravivastust polüvalentsele pneumokokkvaktsiinile, hinnatuna spetsiifilise antikapsulaarse antikeha keskmise kontsentratsiooni alusel (vt lõik 4.4).
- Metotreksaadi suukaudne annus 20 mg/m² suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d ligikaudu 31% ja metotreksaadi intravenoosne 2 ja 5 g/m² manustamine suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d vastavalt 69% ja 93%. Seetõttu tuleb manustamisel koos suures annuses metotreksaadiga asatiopriini annust kohandada, et säilitada sobiv vere valgeliblede arv.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ilma hoolika riski/kasu suhte analüüsita ei tohi asatiopriini raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3). Loomkatsetes oli asatiopriin teratogeenne ja embriotoksiline (vt lõik 5.3). Pärast manustamist emale on looteveres ja amnionivedelikus leitud asatiopriini ja selle metaboliite madalas kontsentratsioonis. Raseduse ajal asatiopriini saanud emade vastsündinutel on täheldatud leukopeeniat ja/või trombotsütopeeniat. Rasedusaegse leukopeenia korral on soovitatav hoolas hematoloogiline jälgimine ja annuse vähendamine.

Reproduktiivses eas mees- ja naispatsiendid peavad kasutama efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid ravi ajal asatiopriiniga ja vähemalt kolm kuud pärast selle lõppu. See kehtib ka kroonilisest ureemiast tingitud kahjustatud fertiilsusega patsientide kohta, sest pärast transplantatsiooni fertiilsus tavaliselt normaliseerub. On teateid, et asatiopriin mõjutab emakasisesest kontratseptiivse vahendi efektiivsust. Seetõttu on soovitatav kasutada kontratseptsiooniks teisi või lisameetodeid.

Asatiopriini ja prednisolooni kombinatsioonraviga intrauteriinses arengu käigus kokku puutunud on täheldatud ajutist immuunfunktsiooni langust. Teatatud on intrauteriinses arengu pidurdumisest ja enneagsetest sündidest seoses asatiopriini ja prednisolooni kombinatsioonraviga. Asatiopriini selliste omaduste pikaajaline mõju ei ole teada, kuid paljudel praeguseks 10-aastaseks kasvanud lastel, kes intrauteriinses arengu käigus asatiopriiniga kokku puutusid, ei ole esinenud mingeid probleeme.

Imetamine

Asatiopriini aktiivset metaboliiti 6-merkaptopuriini on leitud asatiopriiniga ravitavate naiste ternespiimas ja rinnapiimas. Asatiopriini kasutamine imetamise ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kroonilise neerupuudulikkuse ravi neerusiirdamise teel koos asatiopriini manustamisega on olnud seotud siirikneeru saanud mees- ja naispatsientide fertiilsuse tõusuga (kontratseptsiooni kohta vt eespool).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võimalike kõrvaltoimete, nt pearingluse, ja individuaalselt esinevate erinevate reaktsioonide tõttu võib ravi asatiopriiniga mõjutada võimet aktiivselt osaleda liikluses või käsitseda masinaid. Sellega peab arvestama, eriti samaaegse alkoholitarbimise korral.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed tekivad eeldatavasti ligikaudu 15% patsientidest. Kõrvaltoimete tüüp, nende esinemissagedus ja raskusaste võivad sõltuda asatiopriini annusest ja ravi kestusest, samuti patsiendi haigusest ja kaasnevast ravist.

Asatiopriini peamine kõrvaltoime on annusest sõltuv, üldiselt pöörduv luuüdi pärssimine, mis avaldub leukopeenia, trombotsütoopenia ja aneemiana. Leukopeenia võib tekkida üle 50% asatiopriini konventsionaalsete annustega ravitavatest patsientidest.

Kõrvaltoimed on grupeeritud esinemissageduse alusel alljärgnevalt:

väga sage ($\geq 1/10$),
sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),
aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),
harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),
väga harv ($< 1/10\ 000$),
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Siirdatud elundiga patsientidel, kes saavad kombinatsioonravi asatiopriini ja teiste immunosuppressantidega.

Väga sage: viirus-, seen- ja bakteriaalsed infektsioonid.

Teised näidustused.

Aeg-ajalt: viirus-, seen- ja bakteriaalsed infektsioonid.

Patsiendid, kes saavad asatiopriini monoteraapiana või kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega, eriti glükokortikosteroididega, on vastuvõtlikumad viirus-, seen- ja bakteriaalsetele infektsioonidele.

Väga harv: asatiopriini kasutamise järgselt kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega on esinenud inimese polüoomiviirusega seotud progresseeruva hulgakoldelise leukoentsefalopaatia juhte (vt lõik 4.4).

Hea- ja pahaloomulised kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

Harv: healoomulised kasvaja, sh lümfoproliferatiivsed haigused, nahavähid (melanoomid ja mitte-melanoomid), sarkoomid (Kaposi ja mitte-Kaposi), emakakaelavähk *in situ*, äge müeloidleukeemia ja müelodüsplaasia (vt ka lõik 4.4).

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja teiste kasvaja, eriti nahavähi (melanoom ja mitte-melanoom), sarkoomi (Kaposi ja mitte-Kaposi), emakakaelavähi *in situ*, tekkeohu suureneb patsientidel, kes saavad ravi immunosupressiivsete ravimitega, eriti agressiivset ravi saavatel siirdatud elundiga patsientidel, ning sellise ravi korral peab kasutama madalaimaid efektiivseid annuseid. Mitte-Hodgkini lümfoomi tekkeohu tõus pärssitud immuunsusega reumatoidartriidi patsientidel üldpopulatsiooniga võrreldes näib vähemalt osaliselt olevat tingitud haigusest enesest.

Harva on teatatud ägeda müeloidleukeemia ja müelodüsplaasia tekkest (mõned juhud seoses kromosoommutatsioonidega).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage:	luuüdi funktsiooni pärssimine, leukopeenia.
Sage:	trombotsütopeenia.
Aeg-ajalt:	aneemia.
Harv:	agranulotsütoos, pantsütopeenia, aplastiline aneemia, megaloblastiline aneemia, erütrotsüütide hüpoplaasia.

Asatiopriini manustamine võib olla seotud annusest sõltuva ja üldjuhul pöörduva luuüdi funktsiooni pärssimisega, mis sagedamini avaldub leukopeeniana, kuid mõnikord ka aneemia ja trombotsütopeeniana ning harva agranulotsütoosi, pantsütopeenia ja aplastilise aneemiana. Need kõrvaltoimed esinevad eeskätt TPMT vaeguse ja neeru- või maksapuudulikkuse korral ning patsientidel, kes ei vähenda asatiopriini annust samaaegsel ravil allopurinooliga. Asatiopriini manustamisega seoses on tekkinud pöörduv ja annusest sõltuv erütrotsüütide keskmise mahu ja hemoglobiinisalduse suurenemine. Täheldatud on ka luuüdi megaloblastilisi muutusi, kuid raske megaloblastiline aneemia ja erütrotsüütide hüpoplaasia on tekkinud harva.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	ülitundlikkusreaktsioonid.
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs.

Asatiopriini manustamisega seoses on juhuti kirjeldatud mitmeid erinevaid kliinilisi sündroome, mis näivad olevat ülitundlikkusreaktsiooni idiosünkraatilised ilmingud. Kliinilised tunnused on muu hulgas üldine halb enesetunne, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, värinad, eksanteem, lööve, nodoosne erüteem, vaskuliit, müalgia, artralgia, hüpotensioon, neerutalitluse häired, maksatalitluse häired ja kolestaas (vt „Maksa ja sapiteede häired“). Mitmel juhul on ravi taasalustamine kinnitanud seost asatiopriiniga. Asatiopriini kohene ärajätmine ja vereringet toetavate ravimeetmete asjakohane rakendamine on enamikul juhtudest viinud paranemiseni. Väga harva on esinenud surmajuhtumeid, mille puhul on esinenud kaasuv raske patoloogia. Pärast ülitundlikkusreaktsiooni tekkimist asatiopriinile tuleb ravi jätkamise vajadust kaaluda hoolikalt individuaalsel alusel.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv:	pöörduv pneumoniit.
------------	---------------------

Seedetrakti häired

Väga sage:	iiveldus ja anoreksia, aeg-ajalt koos oksendamisega.
Aeg-ajalt:	pankreatiit.
Harv:	transplantatsioonipatsientidel on kirjeldatud koliidi, divertikuliidi ja sooleperforatsioonide teket, põletikulise soolehaigusega patsientidel rasket kõhulahtisust.

Vähesed patsiendid kogevad iiveldust asatiopriini esmakordsel manustamisel. Seda saab leevendada, manustades tablette pärast sööki.

Immunosupressiivset ravi saavatel transplantatsioonipatsientidel on kirjeldatud tõsiseid seedetrakti tüsistusi, sealhulgas koliiti, divertikuliiti ja sooleperforatsiooni. Nende kõrvaltoimete etioloogia ei ole aga täielikult kindlaks tehtud ja on võimalik seos glükokortikosteroidide suurte annustega. Põletikulise soolehaigusega patsientide ravimisel asatiopriiniga on kirjeldatud rasket kõhulahtisust, mis tekib uuesti ravi taasalustamisel.

Väikesel osal asatiopriiniga ravitud patsientidest on tekkinud pankreatiit, eelkõige neil, kellel on siirdatud neer või esineb põletikuline soolehaigus. Pankreatiidi teket on raske seostada ühe konkreetse ravimi manustamisega, ehkki juhuti on manustamise taaslustamine kinnitanud seost asatiopriiniga.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: kolestaas ja maksafunktsiooni näitajate muutused.
Harv: eluohtlik maksakahjustus.

Asatiopriini manustamisega seoses on mõnikord tekkinud kolestaas ja maksafunktsiooni häired, mis üldjuhul taanduvad ravi ärajätmisel. See võib olla seotud ülitundlikkusreaktsiooni sümptomitega (vt „Immuunsüsteemi häired/ülitundlikkusreaktsioon“).

Asatiopriini pikaajalise manustamisega seoses on harva kirjeldatud eluohtliku maksakahjustuse teket, ennekõike transplantatsioonipatsientidel. Histoloogiline leid näitab sinusoidide laienemist, maksa pelioosi, veenide oklusiooni või nodulaarset regeneratiivset hüperplaasiat. Venooklusiivse haiguse kliinilise kahtluse korral tuleb asatiopriini manustamine püsivalt lõpetada. Mõnel juhul on asatiopriini ärajätmine viinud maksakahjustuse histoloogilise leiu ja sümptomite ajutise või püsiva taandumiseni.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: alopeetsia.

Asatiopriini ja teisi immunosupressante kasutataval patsientidel on sageli esinenud juuste väljalangemist. Paljudel juhtudel on see taandunud spontaanselt, vaatamata ravi jätkumisele. Asatiopriini ravi ja alopeetsia vaheline seos ei ole kindel.

Teadmata: äge febriline neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Asatiopriini üleannustamise põhisümptomiteks on seletamatud infektsioonid, neeluhaavandid, verevalumid ja verejooksud tulenevalt luuüdi pärssimisest, mis võib olla maksimaalne 9...14. päeval. Nende sümptomite avaldumine on iseloomulik kroonilise üleannustamise kui ühekordse akuutse üleannustamise korral. Teatatud on patsiendist, kes võttis ühekordse üleannusena 7,5 g asatiopriini. Selle üleannustamise kohesteks toksilisi sümptomiteks olid iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, millele järgnesid kergekujuline leukopeenia ja kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates. Paranemine oli komplikatsioonideta.

Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole. On kasutatud maoloputust. Vajalik on pidev jälgimine, sealhulgas hematoloogiliste näitajate kontroll mistahes võimalike kõrvaltoimete kiireks raviks. Asatiopriin on osaliselt dialüüsitarv, kuid dialüüsi väärtus ravimeetodina patsientidel, kes on võtnud asatiopriini üleannuse, ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunosupressandid; ATC-kood. L04AX01

Asatiopriin on 6-merkaptopuriini (6-MP) imidasooli derivaat. See laguneb *in vivo* kiiresti 6-MP-ks ja 1-metüül-4-nitro-5-tioimidasooliks.

6-MP läbib hästi rakumembraane ja muutub rakusiseselt mitmeteks puriini tioanalogueideks, mille hulka kuulub ka peamine aktiivne nukleotiid tiinosiinhape. Konversioonimäär on isikuti varieeruv. Nukleotiidid ei läbi raku membraani ja ei ringle seetõttu kehavedelikes. Sõltumata sellest, kas 6-MP on manustatud aktiivse metaboliidina vahetult või vabanenud asatiopriinist, elimineerub 6-MP põhiliselt inaktiivse tiokusihappe oksüdeeritud metaboliidina. Oksüdatsiooni katalüsaatoriks on ksantiinoksüdaas, mida pärsib allopurinool. Metüülnitroimidasoosola aktiivsus ei ole lõplikult selge. Siiski on ilmnud, et paljudes süsteemides on metüülnitroimidasool võrreldes 6-MP-ga muutnud asatiopriini aktiivsust. Asatiopriini või 6-MP plasmakontsentratsiooni määramine ei oma prognostilist väärtust nende ühendite efektiivsuse ja toksilisuse hindamisel.

Asatiopriin mõjutab nii immuunreaktsiooni kui kasvaja kasvu. Tema peamine osa on olnud kui immuunvastuse pärssija. Täpne toimemehhanism ei ole teada, kuid oletatavad mehhanismid on järgmised:

- a) vabaneb 6-MP, mis toimib puriini antimetaboliidina;
- b) SH-gruppide võimalik blokaad alküleerimise tulemusel;
- c) nukleiinhappe biosünteesi erinevate juhteteede inhibeerimine, mis takistab immuunvastust tagavate rakkude (B- ja T-lümfotsüüdid) proliferatsiooni;
- d) desoksüribonukleiinhappe (DNA) kahjustamine puriini tioanalogueide inkorporeerimise tulemusel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Asatiopriin imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 1...2 tundi pärast manustamist.

Jaotumine

Asatiopriin jaotub kiiresti kogu organismis. Poolväärtusaeg vereplasmas on 3...5 tundi. Ainult 30% ravimist seondub vereplasma valkudega. 12,5% imendub tserebrospinaalvedelikku.

Biotransformatsioon

Asatiopriin metaboliseerub ulatuslikult 6-tiinosiinhappeks ja metüülmerkaptopuriinribonukleotiidiks, mis osaliselt vastutavad ravimi toime eest.

Samuti on tuvastatud metüülnitroimidasooli, mis modifitseerib ravimi toimet *in vivo*.

Eritumine

Kuni 50% annusest eritub uriiniga 24 tunni jooksul pärast manustamist, ligikaudu 10% muutumatul kujul. Ainult 12,6% annusest eritub väljaheitega 48 tunni jooksul. Enterohepaatilise ringluse kohta puuduvad tõendid.

Patsientide erirühmad

Langenud neerufunktsiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks annuse vähendamine, sest asatiopriini aktiivsete metaboliitide eliminatsioon on tõenäoliselt aeglustunud.

Ka maksakahjustuse korral on asatiopriini metabolism häiritud: muundumine aktiivsesse vormi on aeglustunud ja ennekõike on vähenenud lagundamine elimineeritavateks metaboliitideks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Asatiopriiniga ravitavate naiste ternespiimast ja rinnapiimast on leitud asatiopriini aktiivset metaboliiti merkaptopuriini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetel erineva tundlikkusastmega loomaliikidel on täheldatud teratogeensust või embrüotoksilisust. Küülikutel tekitas 5...15 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas 6...14. tiinuspäeval skeletianomaaliad, hiirtel ja rottidel põhjustas 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas 3...12. päeval embrüo hukkumise.

Mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse katsetes oli asatiopriin mutageenne.

Pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes asatiopriiniga hiirtel ja rottidel täheldati lümfosarkoomi (hiired) ning epiteelialsete kasvajate ja kartsinoomide (rotid) esinemissageduse tõusu annuste puhul, mis ületasid terapeutilist annust inimesel kuni 2 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A)
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Polüsorbaat 80
Povidoon K30 (E1201)
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate (25 mg tabletid):

Opadry 02G56674 Pruun:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Makrogool 6000
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Tableti kate (50 mg tabletid):

Opadry YS-1R-7006 läbipaistev

Hüpromelloos
Makrogool 400
Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud blistritesse (läbipaistev-värvitu PVC-PVdC kile ja võltsimiskindel alumiiniumfoolium VMCH kattega) kartongkarbis.

Pakendis on 28, 30, 50, 56, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kahjustamata kattega tablettide käsitlemisega ei kaasne ohtu. Sel juhul ei ole vajalik rakendada erilisi ettevaatusabinõusid. Ärge purustage tablette. Kui tabletid on kahjustatud, tuleb käsitlemisel rangelt järgida tsütotoksiliste ainete käsitlemise juhendeid.

Nii ravimi ülejäägid kui kokkupuutunud abimaterjal tuleb ajutiselt hoida asjakohaselt märgistatud anumades ning seejärel hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Soovitatav on hävitamine kõrgel temperatuuril.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ATSIMUTIN, 25 mg: 891615
ATSIMUTIN, 50 mg: 891715

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2022