

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Azathioprine Teva 50 mg, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Azathioprine Teva 50 mg bevat 50 mg azathioprine per tablet.

Hulpstof met bekend effect

Lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

Gele, biconvexe tabletten met breukstreep, (8mm) en inscriptie AZP 50.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Azathioprine behoort tot de antimetabolieten en wordt als immunosuppressivum gegeven als monotherapie, maar vaker in combinatie met andere middelen (gewoonlijk corticosteroiden) en methoden die de immuunrespons beïnvloeden. Een therapeutisch effect kan mogelijk pas na weken of maanden aantoonbaar worden. Het kan een steroidsparend effect omvatten, waarbij de toxiciteit, die gepaard gaat met hoge dosering en langdurig gebruik van corticosteroiden verminderd wordt.

Azathioprine is, in combinatie met corticosteroiden en/of andere immunosuppressieve middelen en methoden, geïndiceerd ter bevordering van de overleving van orgaantransplantaten, zoals nieren, harten en levers, en om de behoefte aan corticosteroiden van ontvangers van een niertransplantaat te verminderen.

Azathioprine is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) bij patiënten die behandeld moeten worden met corticosteroiden, patiënten die behandeling met corticosteroiden niet verdragen of patiënten bij wie de ziekte moeilijk of niet te behandelen is met andere standaard eerstelijns therapie.

Azathioprine is met klinisch resultaat (zoals bijv. vermindering of staken van corticosteroiden) als

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

monotherapie, maar vaker in combinatie met corticosteroiden en/of andere geneesmiddelen en maatregelen, toegepast bij een aantal patiënten met de volgende aandoeningen:

- ernstige reumatoïde artritis
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis en polymyositis
- chronisch actieve auto-immunhepatitis
- pemphigus vulgaris
- polyarteriitis nodosa
- auto-immunhemolytische anemie
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### **Dosering**

#### *Tabletten*

Wanneer orale toediening onwerkbaar is, kan azathioprine via injectie, doch uitsluitend via de i.v.-route, worden toegediend. Men dient echter te stoppen met deze toedieningsweg zodra orale behandeling opnieuw kan worden verdragen.

Specialistische medische literatuur dient geraadpleegd te worden voor advies over klinische ervaring in specifieke omstandigheden.

### ***Populaties***

#### ***Volwassenen***

##### *Transplantaties*

Afhankelijk van het schema dat wordt gevolgd voor immunosuppressie, wordt op de eerste dag van de behandeling een startdosis tot maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag gegeven. De onderhoudsdosering kan liggen tussen 1 en 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag en moet worden aangepast aan de klinische behoeften en de hematologische tolerantie.

Waarnemingen geven aan dat therapie met azathioprine voor onbepaalde tijd moet worden voortgezet, zelfs indien slechts lage doses nodig zijn, vanwege het risico van afstoting van het transplantaat.

##### *Overige toepassingen*

In het algemeen zal de aanvangsdosis liggen tussen 1 en 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag en binnen deze grenzen aangepast worden afhankelijk van de klinische respons (welke eventueel na weken of maanden kan blijken) en de hematologische tolerantie.

Wanneer therapeutisch resultaat is gebleken, moet worden overwogen de onderhoudsdosering te verminderen tot het laagste niveau, dat dit resultaat in stand houdt. Indien binnen 3 maanden geen

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

verbetering optreedt in de toestand van de patiënt moet worden overwogen de behandeling met azathioprine te staken.

Echter, voor patiënten met inflammatoire darmziekten (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) dient echter een minimale behandelperiode van 12 maanden te worden overwogen. Een respons op de behandeling kan klinisch pas zichtbaar worden na een behandelperiode van drie tot vier maanden.

De onderhoudsdosis kan liggen in de orde van grootte van minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van de aard van de behandelde aandoening en de respons van de individuele patiënt met inbegrip van de hematologische tolerantie.

### ***Pediatrie patiënten***

#### *Transplantaties*

De dosering bij kinderen is gelijk aan de dosering bij volwassenen (zie rubriek 4.2 Volwassenen – Transplantaties).

#### *Overige toepassingen*

De dosering bij kinderen is gelijk aan de dosering bij volwassenen (zie rubriek 4.2 Volwassenen – Overige toepassingen).

#### *Kinderen met overgewicht*

Kinderen die als te zwaar worden beschouwd, kunnen doseringen aan de hoge kant van het doseringsbereik nodig hebben. Daarom wordt nauwgezette monitoring van de respons op de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.2).

### ***Oudere patiënten***

Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van azathioprine bij oudere patiënten. Ofschoon de beschikbare gegevens er niet op wijzen dat de incidentie van bijwerkingen bij oudere patiënten hoger is dan bij andere patiënten die met azathioprine worden behandeld, wordt aanbevolen om de nier- en leverfunctie te monitoren en bij een verminderde functie dosisverlaging te overwegen (zie rubriek 4.2).

### ***Verminderde nierfunctie***

Aangezien de farmacokinetiek van azathioprine niet formeel is bestudeerd bij nierinsufficiëntie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gegeven. Omdat een verminderde nierfunctie kan resulteren in een langzamere eliminatie van azathioprine en zijn metabolieten, dient overwogen te worden om de aanvangsdoses te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

### ***Verminderde leverfunctie***

Aangezien de farmacokinetiek van azathioprine niet formeel is bestudeerd bij leverinsufficiëntie, kunnen er geen specifieke dosisaanbevelingen worden gegeven. Omdat een verminderde leverfunctie kan resulteren in een verminderde eliminatie van azathioprine en zijn metabolieten, dient overwogen te

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

worden om de aanvangsdoses te verlagen bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

***Patiënten met TPMT-deficiëntie***

Patiënten met een erfelijke geringe activiteit of afwezigheid van activiteit van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) hebben een verhoogd risico van ernstige azathioprinetoxiciteit bij conventionele doses azathioprine. Bij deze patiënten dient de dosis doorgaans substantieel verlaagd te worden. De optimale startdosis voor homozygoot deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses azathioprine verdragen, maar voor sommigen kan dosisverlaging nodig zijn. Genotypische en fenotypische tests voor TPMT zijn beschikbaar (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

***Patiënten met NUDT15-variant***

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door azathioprine (zie 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot voor de NUDT15-variant zijn (zie 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met azathioprine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

**Interacties met andere geneesmiddelen**

Bij gelijktijdige toediening van xanthineoxidaseremmers, zoals allopurinol, is het van essentieel belang dat de dosis azathioprine wordt verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis, omdat allopurinol de afbraaksnelheid van azathioprine verlaagt (zie rubriek 4.5).

**Wijze van toediening**

Oraal gebruik.

Azathioprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten de wijze van toediening standaardiseren. Sommige patiënten ervaren misselijkheid wanneer ze voor het eerst azathioprine krijgen. Bij orale toediening lijkt misselijkheid te worden verlicht door de tabletten na de maaltijd toe te dienen. Toediening van azathioprinetabletten na de maaltijd kan echter de orale absorptie verminderen, daarom moet, na toediening op deze manier, worden gecontroleerd op therapeutische werkzaamheid (zie rubriek 4.8).

De dosis mag niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (zie rubriek 4.5). Azathioprine dient ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheid voor 6-mercaptopurine zou de voorschrijver alert moeten maken op een waarschijnlijke overgevoeligheid voor azathioprine.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 5**

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Immunisatie met een vaccin dat levende organismen bevat, heeft de potentie om infecties te induceren in gastheren met een verzwakt immuunsysteem. Daarom worden immunisaties met vaccins met levende organismen niet aangeraden tot ten minste 3 maanden na het einde van de behandeling met azathioprine (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van ribavirine en azathioprine wordt niet aangeraden. Ribavirine kan de werkzaamheid van azathioprine verlagen en de toxiciteit ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

##### *Controle*

Er zijn potentiële risico's bij het gebruik van azathioprine; dit moet daarom uitsluitend worden voorgeschreven, indien de patiënt gedurende de gehele therapie voldoende gecontroleerd kan worden op toxische effecten.

Speciale zorg dient te worden besteed aan het monitoren van de hematologische respons en aan het verlagen van de onderhoudsdosering tot de minimale hoeveelheid die nodig is voor de klinische respons.

Gedurende de eerste acht weken van de behandeling is het aanbevolen om ten minste eenmaal per week een complete bloedbeeldtelling, inclusief trombocyten, uit te voeren. Dit dient vaker te geschieden bij hogere doses of bij ernstig gestoorde nier- en/of leverfunctie. Na deze periode kan deze controle in afnemende frequentie worden uitgevoerd en het wordt aanbevolen dat een complete bloedbeeldtelling maandelijks wordt herhaald, of tenminste met tussenpozen van niet langer dan drie maanden.

Bij de eerste tekenen van een abnormale daling van de aantallen bloedcellen dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt, aangezien de aantallen leukocyten en trombocyten verder kunnen blijven dalen nadat de behandeling is stopgezet.

Patiënten die azathioprine krijgen, dienen te worden geïnstrueerd onmiddellijk aan hun arts enig teken van infectie, onverklaarde blauwe plekken, bloeding of andere uiting van beenmergdepressie te melden. Beenmergdepressie is reversibel wanneer azathioprine tijdig wordt gestaakt.

Azathioprine is hepatotoxisch en tijdens de behandeling dienen routinematig leverfunctietests te worden uitgevoerd. Het kan aan te raden zijn om de leverfunctie vaker te controleren in geval van vooraf bestaande leverziekte of wanneer de patiënt andere potentieel hepatotoxische therapie krijgt. Er zijn gevallen van niet-cirrotische portale hypertensie/porto-sinusoidale vasculaire ziekte gemeld. Vroege klinische tekenen zijn onder meer leverenzymafwijkingen, lichte geelzucht, trombocytopenie en splenomegalie (zie rubriek 4.8). De patiënt dient te worden geïnformeerd over de symptomen van leverschade en te worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met zijn of haar arts indien deze symptomen optreden.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

Cholestase bij zwangerschap is af en toe gemeld in samenhang met azathioprine-therapie (zie rubriek 4.6). Indien cholestase bij zwangerschap plaatsvindt, is beoordeling per individuele casus noodzakelijk, gezien het risico-batenprofiel van het middel (potentiële stopzetting/dosisverlaging).

In zeldzame gevallen hebben personen een erfelijke deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Zij kunnen ongewoon gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van azathioprine, dat snel kan leiden tot ontwikkeling van beenmergdepressie na het begin van de behandeling met azathioprine. Dit probleem kan toenemen door gelijktijdige toediening van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals: olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er is bovendien een mogelijk verband gerapporteerd tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplastisch syndroom bij personen die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) in combinatie met andere cytotoxische middelen kregen (zie rubriek 4.8). Er zijn laboratoria die tests aanbieden voor TPMT-deficiëntie, maar het is niet aangetoond dat deze tests alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit herkennen. Daarom blijft het noodzakelijk de bloedtellingen nauwgezet te monitoren. De dosering van azathioprine moet mogelijk worden verlaagd wanneer dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen waarvan de primaire of secundaire toxiciteit myelosuppressie is (zie rubriek 4.5).

***Patiënten met NUDT15-variant***

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door azathioprine, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij Latino's, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

***Overgevoeligheidsreacties***

Patiënten waarvan vermoed wordt dat ze eerder een overgevoeligheidsreactie op 6-mercaptopurine hebben gehad, mogen niet worden geadviseerd om het prodrug azathioprine te gebruiken, en omgekeerd, tenzij de patiënt is bevestigd als overgevoelig voor de ene stof met allergologische tests en negatief is getest op de andere.

***Verminderde nier- en/of leverfunctie***

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van azathioprine aan patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie. Een verlaging van de startdosering dient bij deze patiënten te worden overwogen en de hematologische respons dient nauwgezet te worden gemonitord (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

***Lesch-Nyhan syndroom***

Bepaalde gegevens wijzen erop dat azathioprine niet nuttig is bij patiënten met een hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase deficiëntie (Lesch-Nyhan syndroom). Om deze reden, en gezien het afwijkende metabolisme bij deze patiënten, kan de toepassing van azathioprine bij deze patiënten niet worden aanbevolen.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

***Mutageniteit***

Bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die met azathioprine zijn behandeld, zijn chromosoomafwijkingen aangetoond. Het is moeilijk om de rol van azathioprine in het ontstaan van deze afwijkingen te bepalen.

In de lymfocyten van nakomelingen van patiënten die werden behandeld met azathioprine zijn chromosoomafwijkingen gezien, die na verloop van tijd verdwenen. Behalve in zeer incidentele gevallen, is bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld geen duidelijke lichamelijke afwijking gebleken (zie rubriek 4.6).

Het is aangetoond dat azathioprine en langgolvig ultraviolet (UV) licht een synergistisch clastogeen effect hebben bij patiënten die met azathioprine worden behandeld wegens diverse aandoeningen.

***Carcinogeniteit***

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en "in situ"-baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Een behandelregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast, omdat dit zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, sommige met gerapporteerde fatale afloop. Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Patiënten die meerdere immunosuppressieve middelen krijgen, kunnen het risico lopen op een te grote immunosuppressie en daarom dient onderhoud van de therapie met de laagste effectieve dosering plaats te vinden.

Net als voor patiënten met een verhoogd risico op huidtumoren geldt, dient blootstelling aan zonlicht en UV-straling beperkt te worden. Patiënten wordt geadviseerd beschermende kleding te dragen en zonwerende crème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Er zijn meldingen ontvangen van hepatosplenisch T-cellymfoom wanneer azathioprine alleen of in combinatie met anti-TNF-middelen of andere immunosuppressiva wordt gebruikt. Hoewel de meeste gemelde gevallen in de IBD-populatie voorkwamen, zijn er ook gevallen gerapporteerd buiten deze populatie (zie rubriek 4.8).

***Macrofaagactivatiesyndroom***

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

darmziekte (IBD), en er zou mogelijk een verhoogde gevoeligheid kunnen zijn voor het ontwikkelen van de aandoening bij het gebruik van azathioprine. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, dient evaluatie en behandeling zo vroeg mogelijk te worden gestart, en de behandeling met azathioprine dient te worden stopgezet. Artsen dienen te letten op symptomen van infectie zoals EBV en cytomegalovirus (CMV), omdat dit bekende initiatoren voor MAS zijn.

***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Toediening van purine-analogen, azathioprine en mercaptopurine, verstoort mogelijk de route van niacine, wat kan leiden tot nicotinezuurdeficiëntie (pellagra). Enkele gevallen zijn gemeld in samenhang met het gebruik van azathioprine, vooral bij patiënten met inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa). Diagnose van pellagra dient te worden overwogen bij een patiënt die zich presenteert met lokale gepigmenteerde rash (dermatitis), gastro-enteritis (diarree) of neurologische defecten, waaronder cognitieve achteruitgang (dementie). Passende medische zorg met niacine/nicotinamidesuppletie dient te worden gestart en verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met azathioprine dient te worden overwogen.

***Infecties***

Patiënten die worden behandeld met 6-mercaptopurine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, inclusief corticosteroiden, hebben een verhoogde gevoeligheid voor virus-, schimmel- en bacteriële infecties vertoond, inclusief ernstige of atypische infectie en virusreactivering. De infectieziekte en complicaties kunnen bij deze patiënten ernstiger zijn dan bij niet-behandelde patiënten. Met eerdere blootstelling aan of infectie met het varicella zostervirus dient vóór aanvang van de behandeling rekening te worden gehouden. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, indien nodig inclusief profylactische behandeling. Serologische tests vóór aanvang van de behandeling dienen overwogen te worden met betrekking tot hepatitis B. Lokale richtlijnen kunnen overwogen worden, inclusief profylactische behandeling voor gevallen die positief zijn bevestigd door middel van serologische tests. Er zijn gevallen van neutropene sepsis gemeld bij patiënten die 6-mercaptopurine voor ALL ontvangen.

***Varicella zoster virusinfectie (zie rubriek 4.8)***

Een infectie met het varicella zostervirus (VZV; waterpokken en herpes zoster) kan ernstig worden tijdens de toediening van immunosuppressieve middelen. Er dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden, met name met betrekking tot het onderstaande:

Voordat de toediening van immunosuppressieve middelen gestart kan worden, dient de voorschrijver na te gaan of de patiënt VZV in de anamnese heeft. Het uitvoeren van serologische tests kan nuttig zijn bij het vaststellen van eerdere blootstelling. Patiënten die geen belaste anamnese hebben, dienen te voorkomen dat ze in contact komen met individuen met waterpokken of herpes zoster. Indien de patiënt wordt blootgesteld aan VZV dienen extra voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen dat de patiënten geen waterpokken of herpes zoster ontwikkelen en een passieve immunisatie met het varicella-zoster immunoglobuline (VZIG) kan overwogen worden.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

Indien de patiënt met VZV geïnfecteerd is, dienen de nodige maatregelen getroffen te worden, waaronder een antivirale behandeling en ondersteunende zorg.

***Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)***

PML, een opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het JC-virus, is gemeld bij patiënten die azathioprine kregen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen.

Immunosuppressietherapie dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen of symptomen die wijzen op PML, waarna een gepaste evaluatie dient te worden uitgevoerd om een diagnose te stellen (zie rubriek 4.8).

***Hepatitis B (zie rubriek 4.8)***

Hepatitis B-dragers (gedefinieerd als patiënten die gedurende meer dan zes maanden positief zijn voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg]), of patiënten met een aangetoonde eerdere HBV-infectie, die immunosuppressiva krijgen, lopen het risico van reactivering van HBV-replicatie, met asymptomatische toenames in serum-HBV-DNA en ALT-niveaus. Lokale richtlijnen kunnen worden overwogen, waaronder profylactische therapie met orale anti-HBV-middelen.

***Neuromusculaire agentia***

Speciale zorg is noodzakelijk wanneer azathioprine gelijktijdig wordt gegeven met neuromusculair werkende middelen zoals atracurium, rocuronium, cisatracurium of suxamethonium (ook bekend als succinylcholine) (zie rubriek 4.5). Anesthesiologen dienen voorafgaand aan operaties te controleren of hun patiënten azathioprine gebruiken.

***Hulpstoffen***

*Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Voedsel, melk en zuivelproducten*

De toediening van azathioprine en voedsel kan de systemische blootstelling enigszins doen afnemen, maar het is onwaarschijnlijk dat dit van klinisch belang is (zie rubriek 4.8). Daarom kan azathioprine met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten de wijze van toediening standaardiseren. De dosis mag niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten omdat ze xanthineoxidase bevatten, een enzym dat 6-mercaptopurine metaboliseert en daarom kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van 6-mercaptopurine (zie rubriek 4.2 en 5.2).

*Vaccins*

De immunosuppressieve werking van azathioprine zou kunnen resulteren in een atypische en potentieel schadelijke respons op levende vaccins en daarom wordt de toediening van levende vaccins aan patiënten die met azathioprine worden behandeld niet aangeraden tot minstens 3 maanden na het

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 10**

stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Een verminderde respons op gedode vaccins is waarschijnlijk en een dergelijke respons op hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die met een combinatie van azathioprine en corticosteroiden werden behandeld.

Een kleinschalig klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat standaard therapeutische doses azathioprine geen nadelige invloed hebben op de respons op polyvalent pneumokokkenvaccin, zoals vastgesteld werd aan de hand van de gemiddelde concentratie specifieke anti-kapsel-antilichamen.

### **Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine**

#### *Ribavirine*

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat leidt tot een lagere productie van actieve 6-thioguanine-nucleotiden. Ernstige myelosuppressie is gemeld na gelijktijdige toediening van azathioprine en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

#### *Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking (zie rubriek 4.4)*

Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg, zoals penicillamine, te worden vermeden. Er zijn tegenstrijdige klinische meldingen van interacties, resulterend in ernstige hematologische afwijkingen, tussen azathioprine en trimethoprim/sulfamethoxazol.

Er zijn casuïstische meldingen geweest die erop wijzen dat hematologische afwijkingen kunnen ontstaan ten gevolge van de gelijktijdige toediening van azathioprine en ACE-remmers. Er is gesuggereerd dat cimetidine en indometacine een myelosuppressieve werking kunnen hebben, die kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van azathioprine.

#### *Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers*

De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thioinosinezuur in het inactieve 6-thio-urinezuur.

Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig worden gegeven met azathioprine, dient de dosis azathioprine te worden verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2).

Op basis van niet-klinische gegevens kan het zijn dat andere xanthineoxidaseremmers, zoals febuxostat, de activiteit van azathioprine verlengen, wat mogelijk in verbeterde beenmergsuppressie resulteert. Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen aangezien de gegevens ontoereikend zijn om een adequate dosisverlaging van azathioprine te bepalen.

#### *Aminosalicylaten*

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

Er zijn *in vitro* en *in vivo* bewijzen dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom dient een lagere dosering azathioprine te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie rubriek 4.4).

*Methotrexaat*

Methotrexaat (20 mg/m<sup>2</sup> oraal) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m<sup>2</sup> intraveneus) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%.

*Infliximab*

Er is een interactie waargenomen tussen azathioprine en infliximab. Patiënten die doorlopend azathioprine kregen, ondervonden tijdelijke verhogingen van de niveaus van 6-TGN (6-thioguaninenucleotide, een actieve metaboliet van azathioprine) en een daling van het gemiddelde aantal leukocyten in de eerste weken na infliximabinfusie, die na 3 maanden weer terugkeerden naar eerdere niveaus.

*Neuromusculaire agentia*

Er is klinisch bewijs dat azathioprine het effect van niet-depolariserende spierverslappers tegengaat. Experimentele gegevens bevestigen dat azathioprine de door niet-depolariserende middelen geproduceerde neuromusculaire blokkade omkeert en tonen aan dat azathioprine de neuromusculaire blokkade geproduceerd door depolariserende middelen versterkt (zie rubriek 4.4).

**Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen**

*Anticoagulantia*

Remming van het anticoagulerend effect van warfarine en acenocoumarol bij gelijktijdig gebruik van azathioprine is gemeld. Daarom kunnen hogere doses van het anticoagulans nodig zijn. Nauwgezette monitoring van coagulatie-tests wordt aanbevolen wanneer anticoagulantia gelijktijdig worden toegediend met azathioprine.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

**Zwangerschap**

Er is substantiële transplacentale en transamniotische passage van azathioprine en zijn metabolieten gevonden van de moeder naar de foetus.

Azathioprine mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk in de nabije toekomst zwanger worden zonder een zorgvuldige beoordeling van het risico versus de voordelen.

Bewijs van teratogeniciteit van azathioprine bij de mens is niet eenduidig. Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie dienen adequate anticonceptie maatregelen te worden genomen als een van beide partners azathioprine gebruikt.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

Vanwege het teratogene potentieel van azathioprine (zie rubriek 5.3) dienen vrouwen met mogelijkheid om zwanger te worden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen gedurende de behandeling met azathioprine en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken gedurende de behandeling met azathioprine en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

*Mutageniteit*

In de lymfocyten van nakomelingen van patiënten die werden behandeld met azathioprine zijn chromosoomafwijkingen gezien, die na verloop van tijd verdwenen. Behalve in zeer incidentele gevallen, is bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld geen duidelijke lichamelijke afwijking gebleken.

Het is aangetoond dat azathioprine en langgolvig ultraviolet (UV) licht een synergistisch clastogeen effect hebben bij patiënten die voor diverse aandoeningen met azathioprine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen van vroeggeboorte en laag geboortegewicht na azathioprinegebruik door de moeder, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden. Ook zijn er meldingen van spontane abortus na gebruik van azathioprine door de moeder of de vader.

Leukopenie en/of trombocytopenie is gemeld bij een percentage van de neonaten na gebruik van azathioprine door de moeder tijdens de zwangerschap. Zorgvuldige hematologische controle gedurende zwangerschap wordt aanbevolen.

Cholestase bij zwangerschap is af en toe gemeld in samenhang met behandeling met azathioprine. Vroegtijdige diagnose en stopzetting van de behandeling met azathioprine kunnen de impact op de foetus tot een minimum beperken. Er dient echter een zorgvuldige beoordeling van het voordeel voor de moeder en de impact op de foetus plaats te vinden indien cholestase bij zwangerschap wordt bevestigd (zie rubriek 4.4).

***Borstvoeding***

6-Mercaptopurine wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in het colostrum en de moedermelk na azathioprinebehandeling van de moeder. Beschikbare gegevens hebben aangetoond dat de uitgescheiden niveaus in de moedermelk laag zijn. Uit de beperkte beschikbare gegevens blijkt dat het risico voor pasgeborenen/baby's onwaarschijnlijk is, maar niet kan worden uitgesloten.

Het wordt aanbevolen dat vrouwen die azathioprine krijgen, geen borstvoeding moeten geven, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Als een beslissing wordt genomen om borstvoeding te geven, dan moet de baby die borstvoeding krijgt nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van immunosuppressie, leukopenie, trombocytopenie,

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

hepatotoxiciteit, pancreatitis of andere symptomen van blootstelling aan 6-mercaptopurine. Dit moet omdat 6-mercaptopurine een sterk immunosuppressivum is.

***Vruchtbaarheid***

Het specifieke effect van azathioprine op de menselijke vruchtbaarheid is niet bekend.

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens over een effect van azathioprine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Gezien de farmacologie van azathioprine is een dergelijk effect niet waarschijnlijk.

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor dit product bestaat geen moderne klinische documentatie die kan worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Ongewenste effecten kunnen variëren in incidentie, afhankelijk van de indicatie.

De belangrijkste bijwerkingen omvatten beenmergdepressie, meestal tot expressie gebracht als leukopenie, trombocytopenie of anemie; virale, schimmel- en bacteriële infecties; levensbedreigende leverschade; overgevoeligheidsreacties, Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen
	Soms	Virale, bacteriële en schimmelinfecties bij andere patiëntenpopulaties, infecties gerelateerd aan neutropenie

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

	Zeer zelden	Gevallen van PML, geassocieerd met JC-virus, zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en "in situ"-baarmoederhalskanker, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Beenmergdepressie, leukopenie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Anemie
	Zelden	Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hypoplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoelighedsreacties
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Pellagra (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Reversibele pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Pancreatitis
	Zeer zelden	Colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholestase en cholestase bij de zwangerschap
	Zelden	Levensbedreigende leverschade
	Niet bekend	Niet-cirrotische portale hypertensie, porto-sinusoidale vasculaire ziekte
Onderzoeken	Soms	Leverfunctietest abnormaal
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Sweet syndroom (acute febriële neutrofiele dermatose), fotosensitiviteit

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

***Infecties en parasitaire aandoeningen***

Patiënten die azathioprine alleen of in combinatie met andere immunosuppressieve middelen (met name corticosteroiden) krijgen toegediend, vertonen een grotere gevoeligheid voor (soms opportunistische) infecties met virussen, fungi en bacteriën, waaronder ernstige of atypische infectie met varicella, herpes zoster en andere stoffen die infecties kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

***Neoplasmen, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)***

Het risico op het ontwikkelen van non-Hodgkin-lymfomen en andere maligniteiten, met name huidkanker (melanoom en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi's en niet-Kaposi's) en baarmoederhalskanker *in situ*, is verhoogd bij patiënten die immunosuppressiva krijgen, met name bij ontvangers van transplantaten welke een agressieve behandeling krijgen en dergelijke therapie moet op het laagst effectieve niveau worden gehouden. Het verhoogde risico op het ontwikkelen van non-Hodgkin-lymfomen bij patiënten met immunosuppressieve reumatoïde artritis in vergelijking tot de algemene bevolking lijkt ten minste gedeeltelijk gerelateerd te zijn aan de ziekte zelf.

Er zijn zeldzame gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom gemeld (sommige in verband met chromosomale afwijkingen).

***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

Gebruik van azathioprine kan gepaard gaan met een dosisafhankelijke, in het algemeen reversibele vermindering van de functie van het beenmerg. In de meeste gevallen manifesteert deze zich als leukopenie, soms echter ook als anemie en trombocytopenie en zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Dit treedt meestal op bij patiënten die een aanleg hebben voor myelotoxiciteit, zoals patiënten met thiopurinemethyltransferase (TPMT)-deficiëntie en nier- of leverfunctiestoornissen en bij patiënten die gelijktijdig allopurinol gebruiken zonder verlaging van de dosering van azathioprine.

Reversibele, dosisafhankelijke toenames van het gemiddelde corpusculaire volume en van het hemoglobinegehalte van de rode bloedcellen hebben plaatsgevonden, samen met het gebruik van azathioprine. Megaloblastische veranderingen in het beenmerg zijn eveneens waargenomen, doch ernstige megaloblastische anemie en erythroïde hypoplasie zijn zeldzaam.

***Immuunsysteemaandoeningen***

Verscheidene klinische syndromen, die het karakter van een idiosyncratische overgevoeligheid blijken te hebben, zijn af en toe beschreven na de toepassing van azathioprine. De klinische verschijnselen omvatten algehele malaise, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, koorts, rillingen, exantheem, rash, erythema nodosum, vasculitis, spierpijn, artralgie, hypotensie, nier- en leverfunctiestoornis en cholestase (zie 'Lever- en galaandoeningen').

In veel gevallen heeft hernieuwde blootstelling een associatie met azathioprine bevestigd.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

Onmiddellijk stopzetten van azathioprine en instelling van circulatoire ondersteuning waar nodig hebben in de meeste gevallen tot herstel geleid.

Andere gemarkeerde onderliggende pathologieën hebben bijgedragen aan de zeer zeldzaam gemelde sterfgevallen.

Na een overgevoeligheidsreactie op azathioprine, dient de noodzaak voor voortgezette toediening zorgvuldig te worden afgewogen op individuele basis.

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

Sommige patiënten ondervinden misselijkheid wanneer azathioprine voor de eerste keer wordt gegeven. Door de tabletten na de maaltijd in te nemen, lijkt dit te worden verminderd. Toediening van azathioprinetabletten na de maaltijd kan echter de orale absorptie verminderen, daarom moet de therapeutische werkzaamheid na toediening op deze manier worden gemonitord (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

Ernstige complicaties, waaronder colitis, diverticulitis en darmperforatie, zijn beschreven bij ontvangers van een transplantatie die immunosuppressieve therapie ontvingen. De etiologie is echter niet duidelijk vastgesteld en corticosteroiden in hoge doses kunnen mogelijk betrokken zijn. Ernstige diarree, die terugkeert bij hernieuwde toediening, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met azathioprine voor inflammatoire darmziekte. De mogelijkheid dat exacerbatie van symptomen mogelijk verband houdt met het geneesmiddel, moet in gedachten worden gehouden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Bij een gering percentage van de patiënten die azathioprine kregen toegediend, is pancreatitis gemeld, in het bijzonder bij niertransplantatiepatiënten en bij patiënten met inflammatoire darmziekten.

***Lever- en galaandoeningen***

In een aantal gevallen zijn cholestase en vermindering van de leverfunctie gemeld bij toepassing van azathioprine. Deze bleken gewoonlijk reversibel bij het staken van de therapie. Dit kan geassocieerd zijn met de symptomen van een overgevoeligheidsreactie (zie 'Immuunsysteemaandoeningen').

Er is zeldzame, maar levensbedreigende hepatische schade geassocieerd met chronische toediening van azathioprine beschreven. Histologische bevindingen omvatten sinusoidale dilatatie, peliosis hepatis, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen heeft stopzetting van azathioprine geresulteerd in een tijdelijke of permanente verbetering van de leverhistologie en -symptomen.

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Haaruitval is een aantal keren beschreven bij patiënten die azathioprine en andere immunosuppressiva kregen. In veel gevallen verdween de aandoening vanzelf ondanks voortgezette therapie.

**Pediatrische patiënten**

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zullen naar verwachting dezelfde zijn als bij volwassenen.

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 17**

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### **Symptomen**

De voornaamste tekenen van een overdosering met azathioprine zijn onverklaarde infecties, ulceraties van de keel, blauwe plekken en bloedingen en deze zijn het gevolg van beenmergdepressie, welke pas na 9-14 dagen maximaal kan zijn. Deze verschijnselen zullen waarschijnlijk eerder optreden bij chronische overdosering, dan na een eenmalige acute overdosis.

Er is een melding betreffende een patiënt die een enkelvoudige overdosis van 7,5 g azathioprine innam. De acute toxische effecten van deze overdosis waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door een milde leukopenie en milde afwijkingen van de leverfunctie. Het herstel was ongecompliceerd.

##### **Behandeling**

Omdat er geen specifiek antidotum is, dienen bloedcelltellingen nauwgezet te worden gemonitord en indien nodig dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en gepaste bloedtransfusie te worden gegeven. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) zijn in geval van overdosering van azathioprine mogelijk niet effectief, tenzij de procedure binnen 60 minuten na inname kan worden uitgevoerd.

Verdere behandeling moet zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale vergifcentrum, mits beschikbaar.

De waarde van dialyse bij patiënten die een overdosis azathioprine hebben genomen is niet bekend, hoewel azathioprine gedeeltelijk dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: oncolytica en immunomodulantia, immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code: L04AX01.

#### *Werkingsmechanisme*

Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar het werkt als een purineantagonist en vereist opname in de cel en intracellulair anabolisme tot thioguanine-nucleotiden

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 18**

(TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metaboliëten (bijv. 6-methylmercaptipurine-ribonucleotiden) remmen *de novo* purinesynthese en interconversies van purine-nucleotiden. De TGN's worden ook geïncorporeerd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Andere potentiële werkingsmechanismen van azathioprine omvatten onder meer het remmen van veel routes in de nucleïnezuurbiosynthese. Hierdoor wordt het op gang brengen en versterken van de immuunrespons voorkomen.

Vanwege deze mechanismen wordt het therapeutisch effect van azathioprine pas zichtbaar na een behandeling van enkele weken of maanden. De activiteit van het methylnitroimidazol bestanddeel, een metaboliet van azathioprine maar geen 6-MP, is niet duidelijk omschreven. In verscheidene systemen schijnt het echter de activiteit van azathioprine in vergelijking met die van 6-MP te modificeren.

*Farmacodynamische effecten*

Plasmaconcentraties van azathioprine of 6-MP correleren niet goed met de therapeutische werkzaamheid of toxiciteit van azathioprine en hebben daarom geen voorspellende waarde.

**Patiënten met NUDT15-variant**

Recente studies duiden erop dat er een sterk verband bestaat tussen de NUDT15-variant NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (ook bekend als NUDT15 R139C [rs116855232]), waarvan men denkt dat het tot een verlies van functie van het NUDT15-enzym leidt, en thiopurine-gemedieerde toxiciteit zoals leukopenie en alopecia. Patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (NUDT15 T risico-allelen) lopen een zeer groot risico op thiopurine-toxiciteit vergeleken met hen die homozygoot zijn voor C.

De frequentie van NUDT15 c.415C> T heeft een etnische variabiliteit met een verhoogd risico voor de Aziatische en Latijns-Amerikaanse populatie (zie sectie 4.4).

Genotypische analyse dient te worden uitgevoerd waarmee het NUDT15-genotype wordt bepaald. De voorschrijvend arts wordt geadviseerd om te bepalen of verlaging van de dosis noodzakelijk is op basis van het genetische profiel van de patiënt, dit eventueel in combinatie met het optredend bijwerkingenprofiel tijdens de behandeling.

Patiënten met varianten in zowel het NUDT15- als het TPMT-enzym hebben significant minder tolerantie voor thiopurinen dan patiënten met risico-allelen in slechts een van deze twee genen. Het exacte mechanisme van NUDT15-geassocieerde thiopurine-gerelateerde toxiciteit is niet duidelijk.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

***Absorptie***

Azathioprine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Hoewel er geen onderzoeken naar voedeffecten met azathioprine zijn, zijn farmacokinetische studies met 6-mercaptipurine uitgevoerd die relevant zijn voor azathioprine. De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6-mercaptipurine was ongeveer 27% lager na toediening met voedsel en melk in vergelijking met een nacht vasten. 6-mercaptipurine is niet stabiel in melk als gevolg van de aanwezigheid van

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

xanthineoxidase (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie rubriek 4.4). Azathioprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten de wijze van toediening standaardiseren. De dosis mag niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (zie rubriek 4.2).

Na orale toediening van [<sup>35</sup>S]-azathioprine vindt de maximale radioactiviteit in het plasma plaats na 1-2 uur en vervalst met een halfwaardetijd van 4-6 uur. Dit is geen schatting van de halfwaardetijd van azathioprine zelf, maar weerspiegelt de eliminatie uit het plasma van azathioprine en de [<sup>35</sup>S]-bevattende metabolieten van het geneesmiddel. Als gevolg van het snelle en uitgebreide metabolisme van azathioprine, bestaat slechts een fractie van de radioactiviteit gemeten in plasma uit niet-gemetaboliseerd geneesmiddel. Onderzoeken waarbij de plasmaconcentratie van azathioprine en 6-mercaptopurine na intraveneuze toediening van azathioprine is bepaald, hebben het gemiddelde plasma  $t_{1/2}$  van azathioprine geschat op 6-28 minuten en het gemiddelde plasma  $t_{1/2}$  van 6-mercaptopurine ligt in het bereik van 38-114 minuten na i.v. toediening van het geneesmiddel.

Azathioprine wordt voornamelijk uitgescheiden als 6-thiourisch urinezuur in de urine. 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol is ook gedetecteerd in de urine als een klein excretieproduct. Dit zou erop wijzen dat, in plaats van dat azathioprine exclusief gespleten wordt door nucleofiele aanval op de 5-positie van de nitroimidazool-ring, 6-mercaptopurine en 1-methyl-4-nitro-5-(S-glutathionyl) imidazool wordt gegenereerd. Een klein deel van het geneesmiddel kan worden gesplitst tussen het S-atoom en de purine-ring. Slechts een kleine hoeveelheid van de toegediende dosis azathioprine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

### ***Biotransformatie***

#### *Thiopurine-S-methyltransferase (TPMT)*

De activiteit van TPMT is omgekeerd evenredig met de concentratie thioguanine-nucleotiden uit 6-mercaptopurine in rode bloedcellen, waarbij hogere concentraties thioguanine-nucleotiden leiden tot grotere afnames van de aantallen witte bloedcellen en neutrofielen. Mensen met TPMT-deficiëntie ontwikkelen zeer hoge, cytotoxische concentraties thioguanine-nucleotiden.

Door het genotype te testen kan het allelenpatroon van een patiënt worden bepaald. Volgens de huidige kennis zijn 3 allelen – TPMT\*2, TPMT\*3A en TPMT\*3C – verantwoordelijk voor ongeveer 95% van de mensen met verlaagde TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% van de patiënten (1:300) heeft twee niet-functionele allelen van het TPMT-gen (homozygoot-deficiënt) en heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één niet-functioneel TPMT-allel (heterozygoot), wat leidt tot lage of intermediaire TPMT-activiteit, en 90% van de patiënten heeft normale TPMT-activiteit en twee functionele allelen. Er kan ook nog een groep zijn, van ongeveer 2%, met een zeer hoge TPMT-activiteit. Door het fenotype te testen kan de concentratie thiopurinenucleotiden of de TPMT-activiteit in rode bloedcellen worden bepaald; dit kan ook informatieve waarde hebben (zie rubriek 4.4).

### ***Speciale patiëntenpopulaties***

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG**  
**tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

*Pediatrische patiënten - Kinderen met overgewicht*

In een Amerikaans klinisch onderzoek werden 18 kinderen (leeftijd 3 tot 14 jaar) gelijkelijk in twee groepen verdeeld, op basis van de verhouding van hun gewicht en lengte: de ene groep zat onder en de andere groep boven het 75<sup>e</sup> percentiel. Elk kind kreeg een onderhoudsbehandeling met 6-mercaptopurine en de dosering werd berekend op basis van hun lichaamsoppervlak. De gemiddelde AUC (0-∞)-waarde van 6-mercaptopurine was in de groep boven het 75<sup>e</sup> percentiel 2,4-maal lager dan die in de groep onder het 75<sup>e</sup> percentiel. Daarom kunnen kinderen die als te zwaar worden beschouwd doseringen aan de hoge kant van het doseringsbereik nodig hebben en wordt nauwgezette monitoring van de respons op de behandeling aanbevolen (zie rubriek 4.2).

*Verminderde nierfunctie*

In onderzoeken met azathioprine zijn geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van 6-mercaptopurine tussen uremische patiënten en patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Omdat er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij een verminderde nierfunctie, dient te worden overwogen om de dosering te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Azathioprine en/of de metabolieten daarvan worden geëlimineerd door hemodialyse, waarbij ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten tijdens een 8 uur durende dialyse worden verwijderd.

*Verminderde leverfunctie*

Er is een onderzoek uitgevoerd met drie groepen patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan: patiënten zonder een leverziekte, patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) en patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose. Het onderzoek heeft aangetoond dat blootstelling aan 6-mercaptopurine, in vergelijking met patiënten zonder leverziekte, bij patiënten met een verminderde leverfunctie (maar geen cirrose) 1,6 maal hoger was en bij patiënten met een verminderde leverfunctie en cirrose 6-maal hoger was. Daarom dient dosisverlaging te worden overwogen bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Teratogeniciteit

Studies bij zwangere ratten, muizen en konijnen met azathioprine in doseringen van 5 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag gedurende de periode van organogenese hebben verschillende gradaties van foetale afwijkingen laten zien. Teratogeniciteit was duidelijk bij konijnen die 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag kregen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Aardappelzetmeel (R1), lactosemonohydraat, povidon (E1201), magnesiumstearaat (E572), colloïdaal siliciumdioxide (E551)

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 februari 2025**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

PVC/Aluminium blisters, PE flacons.

Azathioprine Teva 50 mg is verpakt in blisterverpakkingen à 30 en 250 tabletten, in flacons à 90 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

***Veiligheidsmaatregelen***

Personen die beroepsmatig met niet-gecoate tabletten azathioprine werken, dienen de geldende richtlijnen voor het werken met cytotoxische stoffen te volgen.

***Vernietiging***

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**AZATHIOPRINE TEVA 50 MG  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 21 februari 2025**

**Bladzijde : 22**

RVG 10467

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 1986

Datum van laatste verlenging: 23 januari 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 maart 2025

0225.22v.LD