

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine Teva 25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azathioprine Teva 25 mg bevat 25 mg azathioprine per filmomhulde tablet.

Hulpstoffen met bekend effect:
lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot geelwitte filmomhulde tablet, aan beide zijden bol, geen breukgleuf.

De tablet heeft een doorsnede van 6,0 tot 6,4 mm en de hoogte is 3,1 tot 3,7 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azathioprine behoort tot de antimetaboliëten en wordt als immunosuppressivum gegeven als monotherapie, maar vaker in combinatie met andere middelen (gewoonlijk corticosteroïden) en methoden die de immuunrespons beïnvloeden. Het therapeutische effect kan pas na weken of maanden aantoonbaar worden. Het kan een steroïdsparend effect omvatten, waarbij de toxiciteit die gepaard gaat met hoge doseringen en langdurig gebruik van corticosteroïden verminderd wordt.

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

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

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 2

Azathioprine is met klinisch resultaat (zoals bijv. vermindering of staken van corticosteroïden) als monotherapie, maar vaker in combinatie met corticosteroïden en/of andere geneesmiddelen en maatregelen, toegepast bij een aantal patiënten met de volgende aandoeningen:

- ernstige reumatoïde artritis
- pemphigus vulgaris
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura
- systemische lupus erythematoses
- dermatomyositis
- polymyositis
- polyarteriitis nodosa
- chronisch actieve hepatitis op auto-immuun basis
- hemolytische anemie op auto-immuun basis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij transplantatie - volwassenen

Afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime wordt gewoonlijk een oplaaddosis van maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag oraal gegeven. De onderhoudsdosis kan variëren van 1-4 mg/kg lichaamsgewicht/dag en moet bijgesteld worden overeenkomstig de klinische vereisten en hematologische intolerantie.

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.

Dosering bij overige toepassing- volwassenen

Over het algemeen is de aanvangsdosering 1-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag en die dient aangepast te worden, binnen deze range, aan de klinische respons (die pas na weken of maanden duidelijk kan worden) en hematologische tolerantie.

Wanneer de therapeutische respons duidelijk is, dient overwogen te worden de onderhoudsdosering tot het laagste niveau te verlagen dat overeenkomt met handhaving van die respons. Wanneer er binnen drie maanden geen verbetering optreedt in de conditie van de patiënt, dient men te overwegen de behandeling met dit middel te staken.

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 benodigde onderhoudsdosis kan variëren van minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag, afhankelijk van de klinische conditie die wordt behandeld en de individuele respons van de patiënt met inbegrip van hematologische tolerantie.

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 3

Dosering bij kinderen en jongeren

Transplantaties

Zie Dosering bij transplantatie – volwassenen.

Overige toepassingen

Zie Dosering bij overige toepassingen – volwassenen.

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, Speciale patiëntenpopulaties; Kinderen met overgewicht.)

Dosering bij 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 Dosering bij verminderde nier- en/of leverfunctie).

Dosering bij verminderde nier- en/of leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie dient dosisverlaging te worden overwogen. (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2, Verminderde nierfunctie en Verminderde leverfunctie).

Dosering bij interacties met andere geneesmiddelen

Bij gelijktijdige toediening van xanthineoxidaseremmers, bijvoorbeeld allopurinol, oxipurinol of thiopurinol, 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.)

Dosering bij patiënten met TPMT-deficiëntie

Patiënten met een erfelijke geringe activiteit of afwezigheid van activiteit van thiopurine-Smethyltransferase (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, Controle, 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, Controle, en rubriek 5.2.)

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine (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 6-mercaptopurine aan te vangen.

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 4

Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

4.3 Contra-indicaties

Azathioprine Teva 25 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij overgevoeligheid voor 6-mercaptopurine is waakzaamheid geboden met het oog op waarschijnlijke overgevoeligheid voor azathioprine.

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 (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 dit geneesmiddel; dit geneesmiddel dient daarom uitsluitend worden voorgeschreven, indien de patiënt tijdens de gehele duur van de behandeling adequaat 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.

Tijdens de eerste acht weken van de behandeling moeten minstens eenmaal per week een volledige bloedtelling, inclusief telling van bloedplaatjes worden uitgevoerd. Deze controle dient vaker te gebeuren bij hogere doses of bij ernstig gestoorde nier- en/of leverfunctie en bij zwangerschap. De frequentie van het bloedonderzoek kan na 8 weken verlaagd worden. Aanbevolen wordt een complete bloedbeeldtelling maandelijks te herhalen of ten minste met tussenpozen van maximaal 3 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 TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 5

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.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om onmiddellijk te stoppen met azathioprine wanneer geelzucht blijkt op te treden.

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 die een primaire of secundaire toxiciteit van myelosuppressie hebben (zie rubriek 4.5, Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking).

Overgevoelighedsreacties

Met azathioprine worden sommige bijwerkingen in verband gebracht, zoals gastro-intestinale stoornissen, reversibele alopecia en symptomen als rash, spier- en gewrichtspijn, koorts, rillingen, pneumonitis, pancreatitis, tachycardie, nierfunctiestoornis en hypotensie. Sommige van bovenstaande bijwerkingen kunnen een uiting zijn van een overgevoelighedsreactie. Zeer zelden (< 1/10.000) zijn het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld.

In veel gevallen heeft een nieuwe blootstelling een verband met azathioprine bevestigd.

Onmiddellijk staken van azathioprine en - waar nodig - maatregelen ter ondersteuning van de circulatie hebben in de meeste gevallen geleid tot herstel. Andere opvallende onderliggende pathologie heeft bijgedragen tot de zeer zeldzame sterfgevallen.

Na een overgevoelighedsreactie op azathioprine dient de noodzaak tot voortzetting van de toepassing ervan zorgvuldig op een individuele basis te worden vastgesteld.

Nier- en / of leverinsufficiëntie

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 6

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

Lesch-Nyhan syndroom

Beperkte 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.

Lever- en galaandoeningen

Zeldzame, maar levensbedreigende leverschade bij chronische toediening van azathioprine is beschreven, in het bijzonder bij transplantatiepatiënten. De histologische bevindingen waren o.a. sinusdilatatie, hepatische purpura, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen heeft staken van azathioprine geleid tot hetzij een tijdelijke, hetzij een permanente verbetering van de leverhistologie en de symptomen.

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.

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 (zie ook rubriek 4.8)

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 de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoeningen kan opleveren.

Er zijn meldingen ontvangen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD), wanneer azathioprine in combinatie met anti-TNF-middelen werd gebruikt.

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 7

Een behandelregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder azathioprine) 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 het Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

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

Varicella zoster virusinfectie (zie ook 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.

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).

Macrofaagactivatiesyndroom

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

Infecties

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 8

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.

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine, 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.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke afwijkingen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins

De immunosuppressieve activiteit van azathioprine kan leiden tot een atypische en mogelijk schadelijke respons op levend vaccin, en daarom wordt om theoretische redenen de toediening van levend vaccin aan patiënten die azathioprine gebruiken niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Waarschijnlijk is er een verminderde respons op dood vaccin; er is een dergelijke respons waargenomen op hepatitis B-vaccin bij patiënten die met een combinatie van azathioprine en corticosteroiden werden behandeld. Een klein klinisch onderzoek heeft aangetoond dat standaard therapeutische doseringen van azathioprine geen schadelijke invloed hebben op de respons op polyvalent pneumokokkenvaccin, vastgesteld op basis van gemiddelde anticapsulaire specifieke antilichaamconcentraties (zie rubriek 4.4).

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

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 9

toediening van azathioprine en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2, Biotransformatie).

Cytostatische en myelosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4)

Gelijktijdige behandeling met azathioprine en stoffen met myelosuppressieve/cytotoxische eigenschappen, zoals penicillamine, kan het myelotoxische effect versterken en dient daarom zo mogelijk vermeden worden. Er zijn uiteenlopende klinische meldingen van interacties, resulterend in ernstige hematologische afwijkingen, tussen azathioprine en co-trimoxazol.

Er is een casuïstische melding geweest die doet vermoeden 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 behandeling van azathioprine.

Allopurinol, oxipurinol en thiopurinol

Allopurinol, oxipurinol en thiopurinol hebben een remmend effect op het metabolisme van azathioprine doordat ze het enzym xanthineoxidase blokkeren, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur tot het inactieve 6-thio-urinezuur. Wanneer allopurinol, oxipurinol of thiopurinol tegelijk met azathioprine wordt toegediend, moet de dosis azathioprine tot 25% van de oorspronkelijke dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2, Dosering bij interacties met andere geneesmiddelen).

Aminosalicylaten

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 ook rubriek 4.4).

Methotrexaat:

Methotrexaat (20 mg/m² oraal) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine (de primaire metaboliet van azathioprine) met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Verder remt methotrexaat het enzym xanthineoxidase, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur in het inactieve 6-thio-urinezuur, en induceert het TPMT, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan 6-mercaptopurine na toediening van azathioprine. Daarom dient, indien azathioprine gelijktijdig met hoge doses methotrexaat wordt toegediend, de dosering te worden aangepast om goede aantallen witte bloedcellen te houden.

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

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 10

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.

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.

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

Azathioprine dient alleen gegeven te worden aan patiënten die zwanger zijn of in de nabije toekomst waarschijnlijk zwanger zullen worden na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen.

Borstvoeding

6-Mercaptopurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is geïdentificeerd in colostrum en moedermelk van vrouwen die behandeld worden met azathioprine. Geadviseerd wordt om tijdens de behandeling met azathioprine te stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij mannen die met azathioprine werden behandeld voor inflammatoire darmziekte of niertransplantatie ondergingen, liet geen schadelijk effect op de spermakwaliteit zien en de behandeling leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid.

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

Er is geen onderzoek gedaan naar de invloed van azathioprine op de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken. Gezien de farmacologie van azathioprine is een dergelijk effect niet waarschijnlijk.

4.8 Bijwerkingen

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 11

Er is geen recente klinische documentatie die gebruikt kan worden om de frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Bijwerkingen kunnen variëren in incidentie, afhankelijk van de indicatie. De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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).

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.

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 ook rubriek 4.4).

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).

Neoplasmen, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)

Zelden: neoplasmen, waaronder lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.4).

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

Zeer zelden: hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), bij gebruik in combinatie met anti-TNF-middelen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: beenmergdepressie, leukopenie

Vaak: trombocytopenie

Soms: anemie

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 12

Zelden: agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hyperplasie

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 (zie rubriek 4.4).

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 erytroïde hypoplasie zijn zeldzaam.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoelighedsreacties

Zeer zelden: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Niet bekend: acute febriële neutrofiele dermatose (Sweet syndroom).

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, vasculitis, spierpijn, artralgie, hypotensie, nier- en leverfunctiestoornis en cholestase (zie ook onder 'Lever- en galaandoeningen').

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: reversibele pneumonitis.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid

Een minderheid van de patiënten ondervindt misselijkheid wanneer azathioprine voor de eerste keer wordt gegeven. Door de tabletten na de maaltijd in te nemen wordt dit verminderd.

Soms: Pancreatitis

Zeer zelden: colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten

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.

Hoewel het moeilijk is de pancreatitis te relateren aan één geneesmiddel in het bijzonder, heeft hernieuwde blootstelling in een aantal gevallen een verband met azathioprine bevestigd.

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 13

Lever- en galaandoeningen

Soms: cholestase en verslechtering van leverfunctietesten
Zelden: levensbedreigende leverschade (zie ook rubriek 4.4)

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 ook onder 'Immuunsysteemaandoeningen').

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: alopecia, in sommige gevallen kan dit zich tijdens de therapie herstellen

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.

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.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 14

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige immunosuppressiva, azathioprine
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 (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metabolieten (bijv. 6-methylmercaptopurineribonucleotiden) 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van azathioprine is onvolledig en variabel. Mediaan (bereik) van de absolute biobeschikbaarheid van 6-MP na toediening van azathioprine 50 mg bedraagt 47% (27%-80%). De mate van absorptie van azathioprine is vergelijkbaar over het hele maagdkanaal, met inbegrip van maag, jejunum en caecum. De mate van absorptie van 6-MP na toediening van azathioprine is echter variabel en verschilt tussen de verschillende absorptieplaatsen, met de hoogste absorptie in het jejunum, gevolgd door de maag en dan door het caecum. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met azathioprine naar de effecten van voedsel.

Distributie

Het distributievolume van azathioprine bij steady-state is niet bekend. De gemiddelde waarde (\pm SD) van het schijnbare steady-state-distributievolume van 6-MP bedraagt 0,9 (\pm 0,8) liter/kg, hoewel dit een te lage schatting kan zijn omdat de klaring van 6-MP in het hele lichaam plaatsvindt (en dus niet alleen in de lever).

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 15

De concentraties 6-MP in cerebrospinale vloeistof (CSV) na intraveneuze of orale toediening van 6-MP zijn laag of verwaarloosbaar.

Biotransformatie

Azathioprine wordt in vivo snel omgezet in 6-MP en een methylnitroimidazol bestanddeel door glutathion-S-transferase. Het 6-MP passeert gemakkelijk de celmembraan en wordt voor een groot deel, via vele routes, in meerdere stappen gemetaboliseerd tot actieve en inactieve metabolieten, waarbij er geen sprake is van één dominerend enzym. Vanwege de complexe metabolisatie kan remming van één enzym niet alle gevallen verklaren waarin werkzaamheid en/of duidelijke myelosuppressie afwezig is. De predominante enzymen die verantwoordelijk zijn voor de metabolisatie van 6-MP of de downstream metabolieten daarvan zijn: het polymorfe enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) (zie rubriek 4.4, Controle, en rubriek 4.5, Aminosalicylaten), xanthineoxidase (zie rubriek 4.5, Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol), inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5, Ribavirine) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, waaruit TGN's worden gevormd) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Azathioprine wordt zelf ook gemetaboliseerd door aldehydeoxidase. Hierbij wordt 8-hydroxyazathioprine gevormd, dat actief kan zijn. Er worden ook via andere routes meerdere inactieve metabolieten gevormd. Er zijn bewijzen dat polymorfismen van de genen die coderen voor de verschillende enzymssystemen die betrokken zijn bij de metabolisatie van azathioprine het optreden van bijwerkingen van behandeling met azathioprine kunnen voorspellen.

Thiopurine-S-methyltransferase (TPMT)

De activiteit van TPMT is omgekeerd evenredig met de concentratie thioguanine-nucleotiden uit 6-MP 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).

Eliminatie

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 16

Na orale toediening van 100 mg ³⁵S-azathioprine was na 24 uur 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 12% in de feces. De belangrijkste verbinding in de urine was de inactieve, geoxideerde metaboliet thio-urinezuur. Minder dan 2% was in de urine uitgescheiden als azathioprine of 6-MP. Azathioprine heeft bij normale vrijwilligers een hoge extractieratio, met een totale klaring hoger dan 3 liter/min. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de renale klaring of de halfwaardetijd van azathioprine. De renale klaring en de halfwaardetijd van 6-MP zijn respectievelijk 191 ml/min/m² en 0,9 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2).

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 75e percentiel. Elk kind kreeg een onderhoudsbehandeling met 6-MP en de dosering werd berekend op basis van hun lichaamsoppervlak. De gemiddelde AUC_{0-∞}-waarde van 6-MP was in de groep boven het 75e percentiel 2,4 maal lager dan die in de groep onder het 75e 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-MP 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-MP, 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).

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 17

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologiestudies bij dieren is aangetoond dat het hematopoëtische systeem het meest wordt beïnvloed door depressie van voornamelijk granulopoëse en relatieve sparing van megakaryocyten en daardoor de vorming van bloedplaatjes. Bij honden veroorzaakte azathioprine de dood als gevolg van agranulocytose. Gerelateerd aan het effect op hematopoëse is het effect op het lymfatische systeem, met atrofie van het lymfatische weefsel zoals werd gevonden bij resusapen.

Azathioprine kan, net als 6-MP, de lever beschadigen. Bij honden is een reversibele hepatotoxiciteit opgemerkt. Honden zijn zeer gevoelig voor deze reactie.

Teratogeniciteit is opgemerkt bij een aantal diersoorten, met een verschillende mate van gevoeligheid. Bij konijnen produceerde een dagelijkse dosis van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht op dag 6-14 van de zwangerschap afwijkingen aan het skelet; bij muizen en ratten waren doses van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht per dag op dag 3-12 dodelijk voor de embryo's.

Azathioprine veroorzaakte chromosomale aberraties in humane lymfocyten in vitro, en in vivo in lymfocyten van konijnen. Azathioprine was ook mutageen in de Amestest. In een carcinogeniciteitsstudie met muizen werd een dosisgerelateerde verhoging in lymfosarcomen in zowel mannetjes als vrouwtjes gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

lactose monohydraat
maïszetmeel
povidon (E1201)
colloïdaal siliciumdioxide (E551)
magnesiumstearaat (E572).

Omhulling:

hypromellose (E464)
microkristallijne cellulose (E460)
polyoxyl-8-stearaat
talk (E553b).

Kleurstof:

titaniumdioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 18

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleen-aluminium of PVC/PVDC-blisters

Azathioprine Teva 25 mg is verpakt in blisterverpakking à 20, 30, 50 of 100 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mits de deklaag intact is, bestaat er geen risico bij het verwerken van de azathioprinetabletten en zijn er geen extra voorzorgen nodig.

Desondanks moeten azathioprinetabletten strikt overeenkomstig de handleiding voor verwerking van cytostatica verwerkt worden als de tabletten vergruisd worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 106268

AZATHIOPRINE TEVA 25 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 14 maart 2018
Bladzijde : 19

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 15 december 2009

Datum van laatste verlenging: 15 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8: 15 maart 2018

0318.5v.JK