

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten  
Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*  
Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg azathioprine.

Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat tot 35,25 mg lactose.

*Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*  
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg azathioprine.

Hulpstof met bekend effect  
Elke filmomhulde tablet bevat tot 70,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*  
Oranje-bruin gekleurde, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "AZ25" en vlak aan de andere kant.

Dikte grenzen: 2,3 - 2,7 mm.  
Diameter: 6,0 mm.

*Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*  
Lichtgeel gekleurde, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten, aan één kant gemarkeerd met "AZ50" en aan de andere kant een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Dikte grenzen: 3,0 - 3,6 mm.  
Diameter: 8,0 mm.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Azathioprine CF is geïndiceerd in combinatie met andere immunosuppressiva voor de profylaxe van transplantaatafstoting bij patiënten die allogene nier-, lever-, hart-, long-, of pancreastransplantaten hebben gekregen. Azathioprine CF is geïndiceerd bij immunosuppressieve behandelingen als ondersteuning van immunosuppressiva die de kern van de behandeling vormen (basis immunosuppressie).

Azathioprine CF wordt gebruikt als een immunosuppressieve antimetabool, als monotherapie of, zoals doorgaans gebeurt, in combinatie met andere middelen (meestal corticosteroïden) en/of procedures die de immuunrespons beïnvloeden. Azathioprine CF is geïndiceerd bij patiënten die intolerant zijn voor glucocorticosteroïden of bij wie de therapeutische respons onvoldoende is ondanks behandeling met hoge doses glucocorticosteroïden, bij de volgende ziektes:

- ernstige vormen van actieve reumatoïde artritis (chronische polyarthritis) die niet onder controle gehouden kan worden door minder toxische middelen, anti-reumatische basismiddelen (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD's)
- auto-immuun hepatitis
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis
- polyarteritis nodosa
- pemphigus vulgaris en bulleus pemphigoïd
- Morbus Behçet
- refractaire auto-immune hemolytische anemie veroorzaakt door warme IgH-antilichamen;
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura.

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

Azathioprine CF is geïndiceerd voor recidiverende vormen van multiple sclerose, wanneer een immunomodulerende therapie is geïndiceerd en behandeling met bèta-interferonen niet mogelijk is, of stabiele progressie is bereikt tijdens eerdere therapie met azathioprine.

Azathioprine CF is geïndiceerd voor de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis. Afhankelijk van de ernst van de ziekte, moet Azathioprine CF worden toegediend in combinatie met corticosteroïden vanwege de langzame werking aan het begin van de behandeling. De corticosteroïden dosis moet geleidelijk worden verlaagd na enkele maanden behandeling.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Azathioprine CF moet worden gestart door een arts met ervaring in het toedienen en monitoren van immunosuppressieve geneesmiddelen.

#### Dosering

##### Transplantatie

Afhankelijk van de gekozen immunosuppressieve behandeling mag een initiële dosering tot 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag gegeven worden.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

De onderhoudsdosering is tussen 1 - 4 mg/kg lichaamsgewicht/dag en moet worden aangepast aan de klinische vereisten en hematologische tolerantie.

Behandeling met Azathioprine CF moet voor onbepaalde tijd worden voortgezet, ook als slechts lage doseringen nodig zijn, vanwege het risico op transplantaatafstoting.

Multiple sclerose (alleen volwassenen)

De gebruikelijke dosering voor de behandeling van recidiverende multiple sclerose ligt tussen 2 - 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Een behandelperiode van meer dan 1 jaar kan nodig zijn tot het effect zich manifesteert. Het kan minstens 2 jaar duren voordat de ziekte daadwerkelijk onder controle is.

Myasthenia gravis

Voor de behandeling van myasthenia gravis is de aanbevolen dosering 2 tot 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Meestal is er pas sprake van een therapeutische respons na ten minste 2 tot 6 maanden na aanvang van de behandeling.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte moet azathioprine bij aanvang van de behandeling worden gegeven in combinatie met corticosteroiden vanwege het langzame begin van het effect. De corticosteroiden dosis kan geleidelijk worden verlaagd over meerdere maanden.

De behandeling met azathioprine moet ten minste 2 tot 3 jaar worden voortgezet.

Auto-immuun hepatitis

Voor de behandeling van chronisch actieve auto-immuun hepatitis ligt de initiële dosering gewoonlijk tussen 1,0 - 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. De onderhoudsdosis bedraagt maximaal 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag

Andere therapeutische indicaties

Voor de andere therapeutische indicaties bedraagt de aanvangsdosis doorgaans 1 - 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag. De onderhoudsdosis ligt tussen minder dan 1 - 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

De dosering moet worden aangepast op basis van het therapeutische effect, dat in sommige gevallen pas na enkele weken of maanden kan optreden, en op basis van de hematologische verdraagbaarheid. Als er een respons op de therapie wordt waargenomen, moet de laagste effectieve dosis worden toegediend die nodig is om het therapeutische effect te behouden.

Als er na 3 tot 6 maanden behandeling geen verbetering optreedt, moet worden overwogen de therapie te staken.

Bij patiënten met IBD, bij wie de klinische respons op de behandeling pas na drie tot vier maanden behandeling duidelijk kan zijn, moet echter een behandelperiode van ten minste 12 maanden worden overwogen.

Speciale populaties

*Pediatrische populatie*

Transplantatie, Myasthenia gravis, Auto-immuun hepatitis, andere aandoeningen

De dosering bij pediatrische patiënten is dezelfde als bij volwassenen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

#### Juvenile idiopathische artritis

Voor de behandeling van juvenile idiopathische artritis met azathioprine zijn er geen toereikende gegevens om de werkzaamheid en veiligheid te onderbouwen.

#### Multiple sclerose

Er is geen ervaring met het gebruik van azathioprine bij multiple sclerose bij kinderen. Het gebruik van azathioprine bij kinderen in deze indicatie wordt daarom niet aanbevolen.

#### Kinderen met overgewicht

Kinderen die overgewicht hebben, hebben mogelijk doses nodig die aan de hogere kant van het doseringsbereik liggen. Daarom wordt nauwlettend toezicht aanbevolen wat betreft de respons op de behandeling (zie rubriek 5.2).

Voor de andere therapeutische indicaties gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als voor volwassenen.

#### Ouderen

Het wordt aanbevolen om de nier- en leverfunctie te controleren en de dosis te verlagen in geval van een verminderde functie (zie rubriek 4.2). Zie rubriek 4.4 voor bloedbeeldcontrole.

#### Gebruik bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie moet dosisverlaging worden overwogen (zie rubriek 4.4). Azathioprine is gecontra-indiceerd bij ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### Interacties met xanthine-oxidaseremmers

Bij patiënten die gelijktijdig xanthine-oxidaseremmers zoals allopurinol gebruiken, moet de dosis azathioprine worden verlaagd tot een kwart van de normale dosis, omdat allopurinol het metabolisme van azathioprine vermindert (zie rubriek 4.5).

#### TPMT-deficiënte patiënten

Patiënten met erfelijk weinig of geen thiopurine S-methyltransferase (TPMT)-activiteit lopen een verhoogd risico op ernstige azathioprinetoxiciteit door conventionele doses azathioprine en vereisen over het algemeen een substantiële dosisverlaging. De optimale startdosis voor homozygote deficiënte patiënten is niet vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

#### Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot voor de NUDT15-variant zijn (zie rubriek 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.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

Tabletten dienen ten minste 1 uur vóór of 2 uur na voedsel of melk te worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet dient te worden ingenomen met ten minste een glas vloeistof (200 ml).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

Azathioprine kan ook met voedsel worden ingenomen als patiënten misselijkheid ervaren na het innemen van azathioprine. Bij orale toediening lijkt misselijkheid te worden verlicht door de tabletten met maaltijden in te nemen. De toedieningsmethode moet echter worden gestandaardiseerd, omdat het innemen van azathioprine-tabletten met of kort na de maaltijd de orale absorptie kan verminderen. Monitoring van de therapeutische werkzaamheid moet worden overwogen na toediening op deze manier (zie rubriek 4.8).

De tabletten mogen niet worden verbrijzeld.

*Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*

De tabletten van 25 mg mogen niet worden gedeeld.

*Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*

Opmerking voor het gebruik van het geneesmiddel:

De tabletten mogen in gelijke doses worden gedeeld. Dit dient echter te worden vermeden. Als delen van de tabletten nodig is, vermijd dan contact met de huid en inademen van tabletteeltjes (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Zonodig kunnen andere geneesmiddelen met 25 mg azathioprine worden gebruikt als passende langdurige dosering.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, 6-mercaptopurine (metabooliet van azathioprine) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Vaccinatie met levende vaccins, vooral BCG, pokken en gele koorts (zie rubriek 4.5)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vaccinatie

Immunisatie met een levend organisme-vaccin kan infectie veroorzaken bij immuun-gecompromitteerde patiënten. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten geen levende organisme-vaccins krijgen tot ten minste 3 maanden na het einde van hun behandeling met azathioprine (zie rubriek 4.5).

Ribavirine

Gelijktijdige toediening van ribavirine en azathioprine wordt afgeraden. Ribavirine kan de werkzaamheid verminderen en de toxiciteit van azathioprine verhogen (zie rubriek 4.5).

Monitoring

Initiatie van therapie met azathioprine in gevallen van reeds bestaande, ernstige infecties, ernstige lever- en beenmergdysfunctie en in aanwezigheid van pancreatitis mag alleen worden uitgevoerd na zorgvuldige baten- en risicobeoordeling en met de volgende voorzorgsmaatregelen.

Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan bloedbeeldmonitoring. De onderhoudsdosis moet mogelijk dienovereenkomstig worden verlaagd, zolang er een klinische respons is.

Azathioprine mag alleen worden voorgeschreven als de patiënt tijdens de gehele therapie adequaat kan worden gecontroleerd op bijwerkingen. Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste 8 weken van de therapie ten minste eenmaal per week een volledig bloedbeeld, inclusief bloedplaatjes, uit te voeren. Frequentere controles zijn geïndiceerd bij:

- gebruik van hoge doseringen
- oudere patiënten

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

- nierinsufficiëntie; indien hematologische toxiciteit wordt waargenomen, moet de dosis worden verlaagd (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2)
- leverinsufficiëntie; in dit geval moeten er regelmatig leverfunctietests worden uitgevoerd en in het geval van het optreden van hepatische of hematologische toxiciteit, moet de dosis worden verlaagd (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2)  
Over het algemeen is speciale voorzichtigheid geboden bij het gebruik van azathioprine bij patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien er levensbedreigende leverschade is gemeld (zie rubriek 4.8). Dit is met name belangrijk bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en azathioprine mag in dit geval alleen worden gebruikt na een zorgvuldige risico-batenanalyse.

Azathioprine is hepatotoxisch en daarom moet er tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd via leverfunctietesten. Er worden frequentere controles aanbevolen bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte en bij patiënten die een behandeling ondergaan met mogelijk hepatotoxische bijwerkingen. Er zijn gevallen van niet-cirrotische portale hypertensie/porto-sinusoïdale 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.

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

De frequentie van het bloedbeeld kan na 8 weken worden teruggebracht tot maandelijkse intervallen (maximaal driemaandelijks).

Bij de eerste tekenen van een abnormale verandering in het bloedbeeld moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet, omdat het aantal leukocyten en bloedplaatjes verder kan afnemen, zelfs na het einde van de behandeling.

Patiënten die azathioprine krijgen, moeten worden geadviseerd hun behandelend arts onmiddellijk te informeren over tekenen van infectie, onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen of andere tekenen van beenmergsuppressie. Beenmergsuppressie is omkeerbaar als azathioprine vroeg genoeg wordt stopgezet.

#### Thiopurine methyltransferase (TPMT)

Ongeveer 10% van de patiënten heeft een verminderde activiteit van het enzym thiopurine methyltransferase (TPMT) als gevolg van genetisch polymorfisme. De afbraak van azathioprine is met name verstoord bij homozygote dragers, wat resulteert in een verhoogd risico op myelotoxische effecten. Co-medicatie die het TPMT-enzym remt (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) kan dit effect versterken. Bovendien is een mogelijke associatie tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplasie gemeld bij individuele patiënten die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) kregen in combinatie met andere cytotoxische middelen (zie rubriek 4.8). Testen op TPMT-deficiëntie wordt aanbevolen, met name vóór de start van een behandeling met hoge doseringen azathioprine en als het bloedbeeld snel zou verslechteren.

#### Infecties

Patiënten die worden behandeld met 6-mercaptopurine alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, inclusief corticosteroïden, 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.

#### Hepatitis B

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

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. Deze patiënten moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden. Lokale richtlijnen kunnen worden overwogen, waaronder profylactische therapie met orale anti-HBV-middelen.

#### 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 rubriek 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.

Bij gelijktijdige toediening van azathioprine en geneesmiddelen met myelosuppressieve eigenschappen dient de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij gebruik van azathioprine in combinatie met tubocurarine en succinylcholine (zie rubriek 4.5).

#### Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte gegevens geven aan dat azathioprine niet effectief is bij patiënten met een erfelijke deficiëntie van het enzym hypoxanthine-guanine fosforibosyltransferase (syndroom van Lesch-Nyhan). Azathioprine mag daarom niet worden toegediend aan patiënten met deze stofwisselingsziekte.

#### Infectie met het varicella-zostervirus (zie rubriek 4.8)

Een infectie met het varicella-zostervirus (VZV, waterpokken en herpes zoster) kan een ernstig beloop hebben tijdens behandeling met immunosuppressiva. Voordat de behandeling met immunosuppressiva wordt gestart, moet de voorschrijvende arts daarom de voorgeschiedenis van VZV-infectie van de patiënt controleren. Serologische tests kunnen nuttig zijn bij het vaststellen van eerdere blootstelling.

Patiënten zonder voorgeschiedenis van VZV-blootstelling moeten elk contact met mensen met waterpokken of herpes zoster vermijden. Als dergelijke patiënten toch worden blootgesteld aan een VZV-infectie, moet er speciale zorg worden betracht om de uitbraak van waterpokken of herpes zoster bij deze patiënten te voorkomen. Passieve immunisatie met varicella-zoster-immunoglobuline (VZIG) moet ook worden overwogen.

Als de patiënt al is geïnfecteerd, moeten er passende maatregelen worden genomen, waaronder antivirale therapie, stopzetting van de azathioprinetherapie en ondersteunende behandeling.

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

Er zijn meldingen geweest van PML, een opportunistische infectie veroorzaakt door het JC-virus, bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met azathioprine en andere immunosuppressiva. Immunosuppressieve therapie moet worden stopgezet bij de eerste tekenen of symptomen die wijzen op PML en er moet een passende evaluatie worden uitgevoerd om een diagnose te stellen (zie rubriek 4.8).

#### Mutageniciteit

Chromosomale veranderingen zijn aangetoond bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten die met azathioprine zijn behandeld. Het is moeilijk om de rol van azathioprine in de ontwikkeling van deze afwijkingen te beoordelen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

Tijdelijke chromosomale veranderingen in lymfocyten zijn aangetoond bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine zijn behandeld. Afgezien van een paar zeer zeldzame gevallen zijn er geen duidelijke tekenen van fysieke afwijkingen waargenomen bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine zijn behandeld.

Azathioprine en langgolvig ultraviolet licht blijken een synergetisch clastogeen effect te hebben bij patiënten die met azathioprine zijn behandeld voor een reeks aandoeningen.

#### Carcinogeniciteit (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 niet-melanoom), sarcomen (Kaposi- en niet-Kaposi-sarcomen) en baarmoederhalskanker *in situ*. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en duur van immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van immunosuppressie gedeeltelijke regressie van de lymfoproliferatieve aandoeningen kan opleveren.

Een behandelingsregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurines) moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt, omdat dit kan leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, waarvan sommige met gerapporteerde sterfgevallen. Een combinatie van meerdere immunosuppressiva, gelijktijdig gegeven, verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Er zijn meldingen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij IBD-patiënten wanneer azathioprine werd gebruikt in combinatie met anti-TNF-middelen.

Bij patiënten die worden behandeld met meerdere immunosuppressiva, bestaat het risico op "overmatige immunosuppressie"; dergelijke therapie moet daarom worden voortgezet met de laagste effectieve dosering.

Zoals gebruikelijk bij patiënten met een verhoogd risico op huidkanker, moet blootstelling aan zonlicht en UV-straling worden beperkt. Patiënten moeten beschermende kleding dragen en een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor gebruiken.

#### 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.

#### Stofwisselings- en voedingsstoornissen

Toediening van purine-analogen, azathioprine en mercaptopurine, kan interfereren met de niacineroute, wat mogelijk leidt tot een tekort aan nicotinezuur (pellagra). Er zijn enkele gevallen gemeld bij het gebruik van azathioprine, met name bij patiënten met IBD (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa). Diagnose van pellagra moet worden overwogen bij een patiënt die zich presenteert met gelokaliseerde pigmentuitslag (dermatitis); gastro-enteritis (diarree); of neurologische tekorten, waaronder cognitieve achteruitgang (dementie). Passende medische zorg met niacine/nicotinamide-suppletie moet worden gestart en dosisverlaging of stopzetting van azathioprine moet worden overwogen.

#### Teratogeniciteit/anticonceptiemaatregelen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

Aangezien er tegenstrijdige bevindingen zijn bij mensen met betrekking tot een teratogeen potentieel voor azathioprine, dienen zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd anticonceptie maatregelen te nemen tijdens het gebruik van azathioprine. Mannen mogen geen kinderen verwekken tijdens en tot 6 maanden na afloop van de behandeling. Dit geldt ook voor mannelijke en vrouwelijke patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid doorgaans weer normaal wordt na transplantatie.

#### Vruchtbaarheid

##### Anticonceptie maatregelen

In preklinische studies was azathioprine mutageen en teratogeen (zie rubriek 5.3). Daarom dienen zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd anticonceptie maatregelen te nemen tijdens het gebruik van azathioprine en gedurende ten minste 6 maanden na afloop van de therapie. Dit geldt ook voor mannelijke en vrouwelijke patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid doorgaans weer normaal wordt na transplantatie. Casusrapporten suggereren dat intra-uteriene hulpmiddelen (spiraal, koper-T) kunnen falen tijdens azathioprinetherapie. Daarom worden andere of aanvullende anticonceptie maatregelen aanbevolen (zie ook rubriek 4.6).

##### Xanthine-oxidaseremmers

Als allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol in combinatie met azathioprine worden toegediend, moet de dosis azathioprine worden verlaagd tot een kwart van de oorspronkelijke dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

##### Neuromusculaire blokkers

Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer azathioprine wordt toegediend in combinatie met neuromusculaire blokkers zoals atracurium, rocuronium, cisatracurium of suxamethonium (ook wel succinylcholine genoemd) (zie rubriek 4.5). Anesthesiologen moeten controleren of hun patiënten azathioprine krijgen toegediend vóór de operatie.

##### Opmerking voor het gebruik van het geneesmiddel

Azathioprine is mutageen en mogelijk carcinogeen. Bij het hanteren van deze stof moeten passende voorzorgsmaatregelen worden genomen. Dit moet met name worden overwogen bij zwangere verpleegkundigen (zie rubriek 6.6).

##### *Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*

De tabletten van 25 mg mogen niet worden gedeeld.

##### *Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*

Als de 50 mg tablet gehalveerd moet worden, dient contact van de huid met tabletstof of met het gebroken gebied vermeden te worden (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

#### Vaccins

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

De immunosuppressieve activiteit van azathioprine kan leiden tot een atypische en potentieel schadelijke reactie op levende vaccins. Het wordt daarom aanbevolen dat patiënten geen levend vaccin krijgen tot ten minste 3 maanden na het einde van de behandeling met azathioprine (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressieve patiënten mogen niet worden gevaccineerd met levende vaccins, omdat ze risico lopen op infectie door het levende vaccin (zie ook rubriek 4.4).

Een verminderde reactie op dode vaccins of toxoïden is waarschijnlijk. Een dergelijke reactie op hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van azathioprine en corticosteroïden. Daarom moet de vaccinatie respons altijd worden gecontroleerd met een titerbepaling.

Een kleinere klinische studie heeft aangetoond dat standaard therapeutische doses azathioprine de respons op polyvalent pneumokokkenvaccin niet nadelig beïnvloeden, zoals beoordeeld op basis van de gemiddelde anti-capsulaire specifieke antilichaamconcentratie.

#### Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine

##### *Ribavirine*

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) en leidt tot minder productie van actieve 6-thioguaninenucleotiden. Ernstige myelosuppressie is gemeld na gelijktijdige toediening van azathioprine en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening niet geadviseerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Cytostatische/myelosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4)*

Waar mogelijk moet gelijktijdige toediening van cytostatische geneesmiddelen of geneesmiddelen die een myelosuppressief effect kunnen hebben, zoals penicillamine, worden vermeden. Er zijn tegenstrijdige klinische rapporten over interacties met azathioprine en co-trimoxazol, wat resulteert in ernstige hematologische aandoeningen.

Er zijn casusrapporten die suggereren dat hematologische aandoeningen kunnen optreden bij gelijktijdige toediening van azathioprine en ACE-remmers.

Er zijn aanwijzingen dat cimetidine en indomethacine een myelosuppressief effect hebben, dat kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van azathioprine.

##### *Allopurinol, oxipurinol, thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers:*

De activiteit van xanthine-oxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol wat resulteert in een verminderde omzetting van biologisch actief 6-thioinosinezuur naar biologisch inactief 6-thiourinezuur. Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig met 6-mercaptopurine of azathioprine worden gegeven, dient de 6-mercaptopurine- en azathioprine dosering te worden verlaagd tot een kwart 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.

##### *Aminosalicylaat*

Er is *in vitro* en *in vivo* bewijs dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom moeten lagere doses azathioprine mogelijk worden overwogen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie ook rubriek 4.4).

##### *Methotrexaat*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-11

Methotrexaat (20 mg/m<sup>2</sup> oraal) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m<sup>2</sup> intraveneus) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69 en 93%. Daarom moet de dosis worden aangepast om een geschikt aantal witte bloedcellen te behouden wanneer azathioprine gelijktijdig wordt toegediend met een hoge dosis methotrexaat.

#### *Neuromusculaire blokkers*

Er is klinisch bewijs dat azathioprine het effect antagoneert van niet-depolariserende spierrelaxantia. 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 spierrelaxantia versterkt (zie rubriek 4.4).

#### *Furosemide*

Het is aangetoond dat furosemide het metabolisme van azathioprine door humaan leverweefsel *in vitro* verminderde. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

#### Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen

##### *Anticoagulantia*

Remming van het anticoagulerende effect van warfarine is gemeld bij gelijktijdige toediening met azathioprine, daarom moet de coagulatie nauwlettend worden gevolgd wanneer anticoagulantia gelijktijdig met azathioprine worden toegediend (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

In dierstudies traden misvormingen op als gevolg van azathioprine. In embryotoxiciteitsstudies vertoonde azathioprine teratogene of embryo-letale effecten bij verschillende diersoorten (zie rubriek 5.3). Bij mensen zijn er inconsistente gegevens over het teratogene potentieel van azathioprine. **Azathioprine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.**

**Zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen anticonceptiemaatregelen te gebruiken tijdens het gebruik van azathioprine. Mannen dienen geen kinderen te verwekken tijdens en tot 6 maanden na afloop van de behandeling.** Dit geldt ook voor patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid doorgaans weer normaal wordt na transplantatie.

Casusrapporten suggereren dat intra-uteriene apparaten (spiraal, koper-T) kunnen falen tijdens azathioprinetherapie. Daarom worden andere of aanvullende anticonceptiemaatregelen aanbevolen.

Het is bekend dat azathioprine en zijn metabolieten in aanzienlijke mate de placenta en de vruchtzak kunnen passeren en zo van de moeder naar de foetus kunnen overgaan.

Een verandering in het bloedbeeld (leukopenie en/of trombocytopenie) is gemeld bij een aantal pasgeborenen waarvan de moeders tijdens de zwangerschap azathioprine gebruikten. Bijzonder zorgvuldige hematologische controle tijdens de zwangerschap wordt aanbevolen.

Bij combinatie van azathioprine met prednison werd een tijdelijke aantasting van de immunrespons vastgesteld bij pasgeborenen die in utero werden blootgesteld. Intra-uteriene groeivertraging, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht zijn gemeld bij behandeling met azathioprine, vooral in combinatie met corticosteroïden. Er zijn ook meldingen geweest van spontane abortussen na blootstelling aan zowel de moeder als de vader.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-12

Chromosomale veranderingen, die na verloop van tijd verdwenen, zijn aangetroffen in lymfocyten van kinderen waarvan de ouders werden behandeld met azathioprine. Afgezien van extreem zeldzame gevallen werden er geen zichtbare fysieke tekenen van afwijkingen waargenomen bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld.

Zwangerschapscholestase is af en toe gemeld in verband met azathioprinetherapie. Vroege diagnose en stopzetting van azathioprine kunnen de impact op de foetus minimaliseren. Er moet echter een zorgvuldige beoordeling van het voordeel voor de moeder en de impact op de foetus worden uitgevoerd als zwangerschapscholestase wordt bevestigd (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Mercaptopurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is aangetroffen in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die behandeld werden met azathioprine. **Daarom is behandeling met azathioprine tijdens borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).** Als behandeling met azathioprine onvermijdelijk is, moet de borstvoeding worden gestaakt.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische of klinische gegevens beschikbaar over het mogelijke effect van azathioprine op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

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

Azathioprine kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen zoals duizeligheid. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van azathioprine moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen van de patiënt.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van azathioprine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Uit de farmacologie van de werkzame stof azathioprine kunnen geen schadelijke effecten op deze activiteiten worden afgeleid.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor dit geneesmiddel bestaat er volgens de huidige normen geen klinische documentatie die een exacte beschrijving van de frequentie van ongewenste reacties zou onderbouwen. Bijwerkingen kunnen met verschillende frequenties voorkomen, afhankelijk van de indicatie, dosering en het type combinatie met andere therapeutische middelen.

Hieronder worden de bijwerkingen opgesomd volgens systeem/orgaanklassen en frequentie. De frequentie van ongewenste effecten is als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak (> 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)

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
------------------------------	-------------------	-------------------

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-13

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeer vaak	Virale, schimmel- en bacteriële infecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen
	Soms	Virale, schimmel- en bacteriële infecties bij andere patiëntenpopulaties, infecties geassocieerd met neutropenie.
	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).
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	Zelden	Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en <i>in situ</i> -baarmoederhalskanker, acute myeloïde leukemie en myelodysplasie (zie ook rubriek 4.4).
	Zeer zelden	Hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte bij gelijktijdig gebruik van andere TNF-remmers
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Leukopenie, beenmergdepressie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Anemie
	Zelden	Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, beenmergfalen
	Zeer zelden	Hemolytische anemie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	Overgevoelighedsreactie
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Niet bekend	Pellagra (zie rubriek 4.4)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</b>	Zeer zelden	Reversibele pneumonitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Misselijkheid, soms met braken
	Soms	Pancreatitis
	Zeer zelden	Colitis, diverticulitis en darmperforaties gemeld bij transplantatiepatiënten, ernstige diarree bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Cholestase en zwangerschapscholestase
	Zelden	Leverschade
	Niet bekend	Niet-cirrotische portale hypertensie, portosinusoïdale vasculaire ziekte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Acute febriële neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom), fotosensitiviteit
<b>Onderzoeken</b>	Soms	Abnormale leverfunctietest

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Patiënten die azathioprine als monotherapie kregen, of in combinatie met andere immunosuppressiva, met name corticosteroiden, vertoonden een verhoogde gevoeligheid voor virale, schimmel- en bacteriële

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-14

infecties, waaronder ernstige of atypische infectie met het varicella-zoster virus en andere infectieuze pathogenen (zie rubriek 4.4).

*Neoplasmen, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*

Het risico op ontwikkeling van non-Hodgkin-lymfomen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en *in-situ*-baarmoederhalskanker, is verhoogd bij patiënten die immunosuppressiva krijgen, vooral bij transplantatiepatiënten die een agressieve behandeling krijgen. Daarom moet een dergelijke behandeling worden voortgezet met de laagste effectieve dosering. De toegenomen kans op ontwikkeling van non-Hodgkin-lymfomen bij patiënten met reumatoïde artritis die immunosuppressiva krijgen lijkt, in vergelijking met de normale populatie, ten minste gedeeltelijk te wijten te zijn aan de ziekte zelf.

Er zijn zeldzame meldingen van acute myeloïde leukemie en myelodysplasie (soms gepaard gaand met chromosomale afwijkingen).

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

De meest voorkomende bijwerking van azathioprine is dosisafhankelijke, over het algemeen reversibele beenmergdepressie, die zich meestal manifesteert als leukocytopenie, soms ook als trombocytopenie en anemie, of zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Het komt met name voor bij patiënten die vatbaar zijn voor myelosuppressie vanwege TPMT-deficiëntie of een verminderde lever- of nierfunctie, of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met allopurinol en waarvan de azathioprinedosis niet wordt verlaagd.

Omkeerbare, dosisafhankelijke macrocytose en verhogingen van het hemoglobinegehalte in rode bloedcellen zijn opgetreden bij azathioprinetherapie. Verder zijn megaloblastische beenmergveranderingen waargenomen. Ernstige megaloblastische anemie en erythroïde hypoplasie zijn echter zeldzaam.

*Immuunsysteemaandoeningen*

Na toediening van azathioprine zijn incidenteel verschillende klinische syndromen, die idiosyncratische manifestaties van overgevoeligheid lijken te zijn, beschreven. Klinische symptomen zijn onder meer algemene malaise, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, koorts, koude rillingen, huiduitslag, erythema nodosum, vasculitis, myalgie, artralgie, hypotensie, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis en cholestase (zie ook rubriek 4.8 - Lever- en galaandoeningen). In veel gevallen werd na hernieuwde blootstelling een verband met azathioprine bevestigd.

In zeer zeldzame gevallen zijn overgevoeligheidsreacties met fatale afloop gemeld. Andere duidelijke comorbiditeiten kunnen hieraan hebben bijgedragen.

Onmiddellijke stopzetting van de behandeling met azathioprine en, indien nodig, maatregelen ter ondersteuning van de bloedsomloop zijn doorgaans voldoende als therapie. Na een overgevoeligheidsreactie op azathioprine dient de noodzaak van voortgezette toediening van azathioprine zorgvuldig te worden afgewogen op een individuele basis.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Gastro-intestinale stoornissen na inname van azathioprine-bevattende tabletten komen voornamelijk voor in de vorm van misselijkheid.

Een minderheid van patiënten krijgt last van misselijkheid bij de eerste toediening van azathioprine. Om de verdraagbaarheid te verbeteren, moeten de tabletten na een maaltijd worden ingenomen.

Met name bij patiënten na een niertransplantatie en bij patiënten met inflammatoire darmziekte is gemeld dat pancreatitis optreedt tijdens azathioprinetherapie. Het is moeilijk om pancreatitis te associëren met

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-15

het gebruik van één bepaald geneesmiddel, hoewel een relatie met azathioprine af en toe is bevestigd bij hernieuwde toediening.

Ernstige complicaties, waaronder colitis, diverticulitis en darmperforaties, zijn gemeld bij transplantatiepatiënten die immunosuppressiva therapie ondergaan. De etiologie is echter niet duidelijk bepaald en hoge doses corticosteroïden kunnen eveneens een rol spelen.

Ernstige diarree, die opnieuw optreedt bij een hernieuwde blootstelling, is gemeld bij patiënten behandeld met azathioprine voor inflammatoire darmaandoeningen. In het geval van verergering van deze symptomen, moet een mogelijk verband met azathioprinebehandeling bij deze patiënten worden overwogen.

#### *Lever- en galaandoeningen*

Dosisafhankelijke cholestase en achteruitgang van de leverfunctie zijn soms gemeld in verband met een azathioprinebehandeling en zijn gewoonlijk reversibel na staken van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met symptomen van een overgevoeligheidsreactie (zie ook rubriek 4.8 - Overgevoeligheidsreacties).

Er is zeldzame, maar levensbedreigende hepatische schade geassocieerd met chronische toediening van azathioprine beschreven. Histologische bevindingen omvatten sinusoïdale dilatatie, peliosis hepatitis, veno-occlusieve aandoening en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen is het mogelijk gebleken om tijdelijk of permanent herstel te bereiken van histologische leververanderingen en bijbehorende symptomen door de behandeling met azathioprine te staken.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Haaruitval is beschreven bij zowel monotherapie als combinatietherapie met azathioprine. In veel gevallen verbeterde de toestand vanzelf ondanks voortzetting van de behandeling. Het verband tussen alopecia en azathioprinebehandeling is onzeker.

Niet bekend: Sweet-syndroom (acute febrile neutrofiële dermatose), fotosensitiviteit.

#### 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

Het meest voorkomende effect van een overdosis met azathioprine is myelosuppressie met een afwijkend bloedbeeld, dat doorgaans zijn piek bereikt na 9 tot 14 dagen na de overdosis. De belangrijkste symptomen van myelosuppressie zijn ulceraties in de mond en keel, blauwe plekken, koorts van onbekende oorsprong en onverklaarbare infecties. Spontane bloedingen en ernstige vermoeidheid kunnen ook voorkomen. Deze symptomen komen vaker voor na een langdurige milde overdosis dan na een hoge enkele dosis. Er is een melding van een patiënt die een eenmalige overdosis had ingenomen van 7,5 g azathioprine. De onmiddellijke toxische effecten van deze overdosis waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door matige leukopenie en lichte afwijkingen in de leverfunctie. Het herstel van de patiënt verliep zonder complicaties.

### Behandeling

Omdat er geen specifiek tegengif is, moeten bloedwaarden nauwlettend worden gecontroleerd en algemene ondersteunende maatregelen, samen met passende bloedtransfusie, indien nodig worden

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-16

ingesteld. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) zijn mogelijk niet effectief in het geval van een overdosis azathioprine, tenzij de procedure binnen 60 minuten na inname kan worden uitgevoerd.

Azathioprine is gedeeltelijk dialyseerbaar. Niettemin kan het voordeel van dialyse bij patiënten die een overdosis hebben genomen, niet worden beoordeeld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, overige immunosuppressiva, ATC-code L04AX01

Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar werkt als een purine-antagonist en vereist cellulaire opname en intracellulair anabolisme tot thioguanine nucleotiden (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metabolieten (bijv. 6-methyl-mercaptopurine ribonucleotiden) remmen de novo purinesynthese en purinenucleotideconversies. De TGN's worden ook opgenomen in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve effecten van het geneesmiddel.

Andere mogelijke werkingsmechanismen van azathioprine omvatten:

- remming van verschillende stadia van nucleïnezuursynthese, waardoor de proliferatie en activiteit van immunocompetente cellen (B- en T-lymfocyten) wordt geremd.

Als gevolg van deze mechanismen kan het therapeutische effect van azathioprine pas na enkele weken of maanden behandeling duidelijk zijn (zie rubriek 4.2).

De activiteit van de azathioprine metaboliet 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole, in tegenstelling tot 6-MP, is nog niet volledig opgehelderd. In vergelijking met 6-MP lijkt het echter de azathioprine activiteit in verschillende systemen te modificeren.

In een gecontroleerde studie bij patiënten met myasthenia gravis bleek azathioprine (2,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag) in combinatie met prednisolon, in termen van behandelingsfalen, significant superieur te zijn vergeleken met prednisolon en placebo. Bovendien was er na 15 maanden een corticosteroïdsparing effect zichtbaar. Na 36 maanden had 63% in de azathioprinegroep geen corticosteroïden meer nodig vergeleken met slechts 20% in de placebogroep.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

De absorptie van azathioprine is onvolledig en variabel. De gemiddelde (bereik) absolute biologische beschikbaarheid van 6-MP na toediening van 50 mg azathioprine is 47% (27–80%). De mate van absorptie van azathioprine is vergelijkbaar in het maag-darmkanaal, inclusief de maag, jejunum en caecum. De mate van absorptie van 6-MP na toediening van azathioprine is echter variabel en verschilt tussen de absorptielocaties, met de hoogste mate van absorptie in het jejunum, gevolgd door de maag en vervolgens het caecum.

Hoewel interacties met voedsel niet werden onderzocht, zijn er farmacokinetische studies met 6-mercaptopurine uitgevoerd die relevant zijn voor azathioprine. De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6-MP was ongeveer 26% lager na toediening met voedsel en melk vergeleken met na vasten. De xanthine-oxidase in melk breekt 6-MP af (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-17

Farmacokinetische eigenschappen: Biotransformatie). Azathioprine moet ten minste 1 uur voor of 2 uur na een maaltijd of melk worden toegediend (zie rubriek 4.2).

#### Distributie

Azathioprine wordt snel in het lichaam verdeeld. Het distributievolume bij steady state ( $V_{dss}$ ) van azathioprine is onbekend. De gemiddelde ( $\pm$ SD) schijnbare  $V_{dss}$  van 6-MP is 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, hoewel deze waarde waarschijnlijk als te laag moet worden beschouwd, aangezien 6-MP in het hele lichaam wordt afgebroken en niet alleen in de lever.

Ongeveer 30% van azathioprine is gebonden aan plasma-eiwitten.

Azathioprine en zijn metabolieten gaan over in cerebrospinale vloeistof. Concentraties van 6-MP in cerebrospinale vloeistof zijn laag of verwaarloosbaar na IV of orale toediening.

#### Biotransformatie

Azathioprine wordt *in vivo* snel gemetaboliseerd door glutathion-S-transferase tot de metabolieten 6-MP en een 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-MP passeert gemakkelijk celmembranen en wordt uitgebreid gemetaboliseerd via talrijke meerstaps metabolische processen tot actieve en inactieve metabolieten zonder primair actief enzym. Vanwege het complexe metabolisme kunnen niet alle gevallen van een gebrek aan werkzaamheid en/of myelosuppressie worden verklaard door de remming van een enkel enzym. De overheersende enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van 6-MP of de downstream metabolieten zijn het polymorfe enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5), xanthine-oxidase (zie rubrieken 4.4 en 4.5), inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5), en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HGPRTase).

Extra enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, dat TGN's vormt) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Azathioprine zelf wordt ook gemetaboliseerd door aldehyde-oxidase om 8-hydroxy-azathioprine te vormen, dat actief kan zijn. Verschillende inactieve metabolieten worden ook gevormd in andere metabolische processen.

Er zijn aanwijzingen dat polymorfismen in de genen die coderen voor de verschillende enzymssystemen die betrokken zijn bij het metabolisme van azathioprine, nadelige reacties op azathioprinetherapie kunnen voorspellen.

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

TPMT-activiteit is omgekeerd evenredig met de concentratie van thioguaninenucleotiden afkomstig van 6-MP in rode bloedcellen, waarbij hogere concentraties thioguaninenucleotiden resulteren in grotere reducties in het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Personen met TPMT-deficiëntie ontwikkelen zeer hoge cytotoxische thioguaninenucleotideconcentraties.

Genotypische tests kunnen het allelische patroon van een patiënt bepalen. Momenteel zijn 3 allelen – TPMT\*2, TPMT\*3A en TPMT\*3C – goed voor ongeveer 95% van de personen met verminderde niveaus van TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% (1:300) van de patiënten heeft twee niet-functionele allelen (homozygoot-deficiënt) van het TPMT-gen en heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één niet-functioneel TPMT-allel (heterozygoot), wat leidt tot lage of gemiddelde TPMT-activiteit en 90% van de personen heeft normale TPMT-activiteit met twee functionele allelen. In een groep van ongeveer 2% kan zelfs een zeer hoge TPMT-activiteit voorkomen. Fenotypische testen bepalen het niveau van thiopurinenucleotiden of TPMT-activiteit in rode bloedcellen en kunnen ook andere aanvullende informatie opleveren (zie rubriek 4.4).

#### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd is 3 tot 5 uur. Na orale toediening van 100 mg <sup>35</sup>S-azathioprine wordt 50% van de radioactiviteit binnen 24 uur uitgescheiden in de urine en 12% binnen 48 uur in de feces. Het

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-18

hoofdbestanddeel in de urine was de inactieve geoxideerde metaboliet thiourinezuur. Minder dan 2% werd uitgescheiden in de urine als azathioprine of 6-MP. Bij gezonde proefpersonen is azathioprine onderhevig aan een hoge eliminatiesnelheid, met een totale klaring van meer dan 3 l/min. Er zijn geen gegevens over de renale eliminatie of halfwaardetijd van azathioprine. De renale excretie van 6-MP en de halfwaardetijd van 6-MP zijn respectievelijk 191 ml/min/m<sup>2</sup> en 0,9 uur.

6-mercaptopurine (een metaboliet van azathioprine) werd aangetroffen in colostrum en moedermelk van vrouwen die met azathioprine werden behandeld. 6-mercaptopurine wordt in de moedermelk uitgescheiden in concentraties van 3,4 ng/ml tot 18 ng/ml.

### Speciale populaties

#### Ouderen

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

#### Kinderen met overgewicht

In een Amerikaanse klinische studie werden 18 kinderen (van 3 tot 14 jaar) gelijk verdeeld in twee groepen, afhankelijk van of de verhouding tussen gewicht en lengte groter of lager was dan het 75<sup>e</sup> percentiel. Elk kind kreeg een onderhoudsbehandeling met 6-MP en de dosering werd berekend op basis van hun lichaamsoppervlak. De gemiddelde AUC (0 – ∞) van 6-MP in de groep boven het 75<sup>e</sup> percentiel was 2,4 keer lager dan voor de groep onder het 75<sup>e</sup> percentiel. Daarom hebben kinderen met overgewicht mogelijk azathioprine-doses nodig aan de bovenkant van het dosisbereik en wordt nauwlettend toezicht op de respons op de behandeling aanbevolen (zie rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornis

Uit onderzoeken met azathioprine is gebleken dat er geen verschil is in de farmacokinetiek van 6-MP bij uremische patiënten in vergelijking met niertransplantatiepatiënten. Omdat er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij nierfunctiestoornissen, moet worden overwogen de dosis te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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

#### Leverfunctiestoornis

In gevallen van verminderde leverfunctie is het metabolisme van azathioprine gewijzigd. De omzetting in de actieve metabolieten is beperkt. Met name de afbraak in elimineerbare metabolieten is verminderd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Een studie met azathioprine werd uitgevoerd in drie groepen niertransplantatiepatiënten: patiënten zonder leverziekte, patiënten met leverfunctiestoornis (maar geen cirrose) en patiënten met leverfunctiestoornis en cirrose. De studie toonde aan dat het 6-mercaptopurine-niveau 1,6 keer hoger was bij patiënten met leverfunctiestoornis (maar geen cirrose) en 6 keer hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis en cirrose, vergeleken met patiënten zonder leverziekte. Daarom moet een dosisverlaging worden overwogen bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er is geen correlatie tussen plasmaspiegels van azathioprine en 6-mercaptopurine en de therapeutische werkzaamheid of toxiciteit van azathioprine.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Teratogeniciteit

In embryotoxiciteitsstudies vertoonde azathioprine teratogene of embryoletale effecten in meerdere diersoorten. Bij konijnen veroorzaakten doses van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-19

skeletafwijkingen. Bij ratten en muizen waren doses van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht per dag fataal voor embryo's.

#### Mutageniciteit

Azathioprine is mutageen gebleken in een aantal *invitro*- en *invivo* testen.

#### Carcinogeniciteit

In langetermijnonderzoeken naar de carcinogeniciteit van azathioprine bij muizen en ratten, waarbij azathioprine werd toegediend in tot tweemaal de equivalente therapeutische doses bij de mens en in lagere doses aan immuungecompromiteerde muizen, kwamen lymfosarcoom (muis) en plaveiselepitheeltumoren (rat) vaker voor.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern:

lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose (E460)  
natriumzetmeelglycolaat (type A)  
gepregelatineerd zetmeel (bron: maïszetmeel)  
polysorbaat 80 (E433)  
povidon  
magnesiumstearaat (E572)

#### *Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*

##### Omhuiling:

Opadry 02G56674 Brown:

hypromellose 5 cP (E464)  
titaandioxide (E171)  
macrogol 400  
macrogol 6000  
ijzeroxide geel (E172)  
ijzeroxide rood (E172)  
ijzeroxide zwart (E172)

#### *Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*

##### Omhuiling:

Opadry YS-1R-7006 Clear:

hypromellose 5 cP (E464)  
macrogol 400  
macrogol 6000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-20

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakking (transparante, kleurloze PVC-PVdC/aluminium folie met VMCH hitte afsluitende laag) in een kartonnen doos.

*Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten: 30 en 100 filmomhulde tabletten.

*Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten: 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Azathioprine is mutageen en potentieel carcinogeen. Passende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het hanteren van deze stof. Bij het hanteren van azathioprine filmomhulde tabletten dienen de verantwoordelijke zorgprofessionals de richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische stoffen te volgen in overeenstemming met de huidige lokale aanbevelingen of voorschriften.

Er zijn geen risico's verbonden aan het gebruik van tabletten met een intacte omhulling. In dat geval zijn er geen speciale veiligheidsvoorzorgen nodig.

Azathioprine CF 50 mg filmomhulde tabletten moeten echter strikt volgens de richtlijnen voor het gebruik van cytotoxica gehanteerd worden wanneer de filmomhulde tabletten worden gedeeld (zie rubriek 4.4).

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

Overtollige geneesmiddelen en verontreinigd instrumentarium moeten tijdelijk bewaard worden in duidelijk geëtiketteerde containers en dan veilig worden vernietigd. Verbranding bij hoge temperatuur wordt aanbevolen.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 108782 Azathioprine CF 25 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 108784 Azathioprine CF 50 mg, filmomhulde tabletten

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Azathioprine CF 25 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108782	
<b>Azathioprine CF 50 mg</b> , filmomhulde tabletten	RVG 108784	
Azathioprine		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-21

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2013

Datum van laatste verlenging: 14 maart 2018

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 30 januari 2025

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 02-2025	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW130163	<b>Rev.</b> 11.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------