

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine Viatris 25 mg, filmomhulde tabletten  
Azathioprine Viatris 50 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azathioprine Viatris 25 mg bevat per filmomhulde tablet 25 mg azathioprine.  
Azathioprine Viatris 50 mg bevat per filmomhulde tablet 50 mg azathioprine.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azathioprine Viatris 25 mg: lichtgele filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met de opdruk 'AE 25' op de ene en 'G' op de andere zijde.

Azathioprine Viatris 50 mg: lichtgele filmomhulde, ronde, biconvexe tablet met de opdruk 'AE 50' op de ene en een deelstreep op de andere zijde. De tablet kan in twee gelijke doses worden gedeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Azathioprine is in combinatie met andere immunosuppressiva bedoeld voor de profylaxe van transplantaatafstoting bij patiënten die allogene, nier-, lever-, hart-, long- of pancreastransplantaten ontvangen.

Gewoonlijk is azathioprine geïndiceerd in immunosuppressieve therapie als een toevoeging aan immunosuppressiva die de pijler van de behandeling vormen (basis immunosuppressie).

Azathioprine is in de volgende ziekten geïndiceerd bij patiënten die steroïde-intolerant zijn of van wie de therapeutische respons ontoereikend is, ondanks behandeling met hoge doses steroïden:

- ernstige actieve reumatoïde artritis die niet door minder toxische middelen (disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's)) onder controle gehouden kan worden;
- ernstige of matig ernstige inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa);
- systemische lupus erythematosus;
- dermatomyositis;
- auto-immune hepatitis;
- polyarteritis nodosa;
- pemphigus vulgaris;
- hardnekkige warme auto-immune hemolytische anemie;
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met azathioprine dient te worden gestart door een arts met ervaring in het toedienen en monitoren van immunosuppressieve medicijnen.

#### Transplantatie

Afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime, wordt gewoonlijk oraal een oplaaddosis gegeven van maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. De onderhoudsdosis kan variëren van 1-4 mg/kg lichaamsgewicht/dag en moet bijgesteld worden overeenkomstig de klinische vereisten en hematologische tolerantie. Waarnemingen geven aan dat behandeling onbepaalde tijd moet worden voortgezet, zelfs wanneer lage dosering nodig is, vanwege het risico op afstoting.

#### Chronische actieve auto-immuunhepatitis

De aanvangsdosis ligt gewoonlijk tussen 1,0 en 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag en de onderhoudsdosis bedraagt maximaal 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

#### Andere aandoeningen

Over het algemeen is de aanvangsdosering 1-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag en dient aangepast te worden 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 de respons. Wanneer er binnen drie tot vier maanden geen verbetering optreedt in de conditie van de patiënt, dient men te overwegen het geneesmiddel te staken. De benodigde onderhoudsdosering 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.

#### *Interacties met xanthine-oxidase remmers*

Wanneer xanthine-oxidase remmers zoals allopurinol, oxipurinol of thiopurinol samen worden gegeven met azathioprine, dan moet de dosis azathioprine worden verminderd tot 25% van de originele dosis, omdat allopurinol, oxipurinol en thiopurinol de afbraak van azathioprine verminderen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### *Stoppen met het gebruik*

Het afbouwen van azathioprine moet altijd onder nauwlettend toezicht en geleidelijk aan gebeuren.

#### Bijzondere populaties

##### *Oudere patiënten*

Er is geen specifieke informatie over hoe oudere patiënten azathioprine verdragen. Het is raadzaam de nier- en leverfuncties te controleren en een dosisverlaging te overwegen als er sprake is van functionele gevolgen (zie rubriek 4.2). Het wordt aanbevolen dat de gebruikte doseringen zich aan de onderkant van het normale bereik bevinden (voor controle van het bloedbeeld, zie rubriek 4.4).

##### *Nier- en leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie dienen doseringen gegeven te worden aan de onderkant van de normale schaal (zie rubriek 4.4).

##### *Pediatrische populatie*

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van azathioprine aan te raden voor de behandeling van juveniele idiopathische artritis, systemische lupus erythematosus, dermatomyositis en polyarteriitis nodosa (bij kinderen en adolescenten < 18 jaar).

Voor de overige indicaties zijn de gegeven aanbevolen doseringen van toepassing voor zowel kinderen en adolescenten als voor 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).

#### *Gebruik bij TPMT-deficiënte patiënten*

Patiënten met erfelijke problemen of zonder activiteit van thiopurine S methyltransferase (TPMT) hebben verhoogd risico op ernstige azathioprinetoxiciteit bij normale doses van azathioprine. Bij deze patiënten dient meestal de dosis significant verlaagd te worden. De optimale startdosering voor homozygoot TPMT deficiënte patiënten is niet vastgesteld.

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

#### *Patiënten met NUDT15-variant*

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door azathioprine (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 elke geval noodzakelijk.

#### Wijze van toediening

Azathioprine Viatris filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor orale toediening. De tablet dient te worden ingenomen met ten minste 1 glas vloeistof (200 ml). Azathioprine Viatris dient te worden ingenomen tijdens de maaltijd. Azathioprine dient ten minste 1 uur voor of 2 uur na een maaltijd of melk te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

#### **Alleen voor de 50 mg filmomhulde tablet geldt**

Halvering van de filmomhulde tablet moet worden vermeden tenzij het nodig is voor het geleidelijke staken van de behandeling. Bij langdurig gebruik zou, indien nodig, de 25 mg tablet moeten worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 4.6).

#### **4.3. Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor azathioprine, 6-mercaptopurine (metaboliet van azathioprine) of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### *Vaccinatie*

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

Wanneer geïnactiveerde of toxoïde vaccins worden gebruikt samen met azathioprine dient de immuunrespons altijd gecontroleerd te worden d.m.v. een titerbepaling.

##### *Ribavirine*

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

### *Controle*

De behandeling met azathioprine in de aanwezigheid van bestaande ernstige infecties, ernstige afwijkingen aan de lever en beenmergfunctie alsook de aanwezigheid van pancreatitis, dient alleen gestart te worden wanneer een zorgvuldige afweging is gemaakt van de voor- en nadelen en van de voorzorgsmaatregelen hieronder beschreven.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met onbehandelde acute infecties.

Er zijn potentiële gevaren bij het gebruik van azathioprine filmomhulde tabletten; ze dienen daarom niet voorgeschreven te worden tenzij de patiënt tijdens de gehele duur van de behandeling adequaat geobserveerd kan worden op toxische effecten.

Speciale zorg dient te worden besteed aan het controleren van reacties in het bloed en aan het verlagen van de onderhoudsdosis tot de minimum dosis waarbij een klinische response is.

Tijdens de eerste acht weken van de behandeling moet minstens éénmaal per week een volledige bloedtelling, inclusief de telling van bloedplaatjes worden uitgevoerd. De controle dient vaker plaats te vinden:

- wanneer hoge doseringen worden gebruikt;
- bij ouderen;
- wanneer er sprake is van een verminderde nierfunctie; de dosering dient verlaagd te worden wanneer hematologische toxiciteit ontwikkeld wordt (zie rubrieken 4.2 en 5.2);
- wanneer er sprake is van een verminderde leverfunctie (zie ook rubriek 4.2 en 5.2); leverfunctie testen dienen regelmatig uitgevoerd te worden en de dosering dient verlaagd te worden wanneer hepatisch of hematologische toxiciteit ontwikkeld wordt;

Na 8 weken kan de frequentie van de bloedtellingen worden verlaagd. Het wordt aanbevolen volledige bloedtellingen maandelijks, of ten minste met tussenpozen van niet langer dan 3 maanden te herhalen.

Bij de eerste tekenen van een abnormale daling in bloedwaarden, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt omdat aantallen leukocyten- en bloedplaatjes verder kunnen blijven afnemen nadat de behandeling is gestaakt.

Patiënten dienen geadviseerd te worden direct een arts te raadplegen wanneer er sprake is van ulceraties van de keel, koorts, infecties, blauwe plekken, bloedingen of andere signalen van myelosuppressie. Beenmergsuppressie is omkeerbaar als de behandeling met azathioprine op tijd gestopt wordt.

Nauwlettende controle op de bloedtelling is vereist als azathioprine wordt gegeven in combinatie met:

- allopurinol, oxypurinol of thiopurinol (zie rubriek 4.2 en 4.5);
- derivaten van aminosalicylzuur, zoals mesalazine, olsalazine of sulfasalazine (zie rubriek 4.5);
- ACE-remmers, trimethoprim/sulfamethoxazol, cimetidine of indometacine (zie rubriek 4.5);
- middelen met cytotoxische/myelosuppressieve eigenschappen (zie rubriek 4.5).

In het algemeen moet bijzondere voorzichtigheid in acht worden genomen bij het toedienen van azathioprine aan patiënten met een verminderde leverfunctie, aangezien levensbedreigende leverschade is gemeld (zie rubriek 4.8). Dit is vooral belangrijk bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en azathioprine mag in dit geval alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen. Azathioprine is hepatotoxisch en leverfunctietesten moeten tijdens de behandeling routinematig worden uitgevoerd. Een toename van deze parameters kan een dosisverlaging of tijdelijke stopzetting vereisen. Frequentere controle wordt aanbevolen bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte, of bij patiënten die gelijktijdig een andere potentieel hepatotoxische behandeling krijgen. Er zijn gevallen van niet-cirrotische portale hypertensie/porto-sinusoidale vasculaire ziekte gemeld. Vroege klinische tekenen zijn onder meer leverenzymafwijkingen, lichte geelzucht, trombocytopenie en splenomegalie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen van leverschade en worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met zijn of haar arts indien deze symptomen optreden.

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

#### *Thiopurine methyltransferase (TPMT)*

Ongeveer 10% van de patiënten hebben een thiopurine methyl transferase-deficiëntie (TPMT) door genetisch polymorfisme. Derhalve zouden zij niet in staat zijn om azathioprine volledig te kunnen metaboliseren. Dientengevolge zouden zij blootgesteld kunnen zijn aan een verhoogd myelotoxisch effect.

Er dienen speciale voorzorgen genomen te worden tijdens gelijktijdige toediening van aminosalicylzuurderivaten (inclusief olsalazine, mesalazine of sulfasalazine), die remmers van het TPMT enzym zijn. Fenotypering of genotypering van de patiënt is gewenst alvorens het geneesmiddel toe te dienen, om een mogelijke thiopurine transferase deficiëntie te onderzoeken. Er is een mogelijk verband gerapporteerd tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplastisch syndroom bij patiënten die 6-mercaptopurine in combinatie met andere cytotoxische geneesmiddelen kregen (zie rubriek 4.8). Er zijn laboratoria die testen aanbieden voor TPMT-deficiëntie, hoewel het niet aangetoond is dat deze testen alle patiënten met risico op ernstige toxiciteit kunnen identificeren. Daarom blijft het noodzakelijk de bloedtellingen nauwgezet te monitoren.

#### *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 en 0,2% bij Europeanen en 0% bij afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

#### *Myelosuppressieve middelen*

Het kan nodig zijn om de dosis azathioprine te verlagen wanneer deze gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die een primaire of secundaire toxiciteit van myelosuppressie hebben (zie rubriek 4.5)

#### *Nier- en leverfuncties*

Voorzichtigheid is geboden wanneer azathioprine wordt toegediend aan patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dosisverlaging dient bij deze patiënten te worden overwogen en de bloedwaarden dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2).

#### *Lesch-Nyhan syndroom*

Gelimiteerde data laten zien dat azathioprine niet effectief is bij patiënten met erfelijke hypoxanthine-guanine-fosforibosyl transferase deficiëntie (Lesch-Nyhan syndroom). Derhalve dient azathioprine bij deze patiënten niet gebruikt te worden.

#### *Varicella zoster virus infectie*

Een infectie met varicella zoster virus (VZV, varicella en herpes zoster) kan ernstig worden in geval van gelijktijdige toediening met immunosuppressiva. Voorzichtigheid is geboden, vooral met betrekking tot het volgende:

- voor behandeling moet de arts bekend zijn met de VZV voorgeschiedenis van de patiënt. Serologietesten kunnen worden uitgevoerd om te zien of een patiënt eerder is blootgesteld aan het virus.
- Patiënten die niet eerder blootgesteld zijn aan het virus dienen contact met mensen met waterpokken of herpes zoster te voorkomen.
- Als de patiënt blootgesteld is aan het VZV virus, dienen noodzakelijke maatregelen te worden genomen, inclusief antivirale en symptomatische behandeling.
- Als de patiënt besmet is met VZV, moeten passende maatregelen worden genomen, waaronder antivirale en symptomatische behandeling.

#### *Mutageniciteit*

Bij zowel vrouwen als mannen behandeld met azathioprine zijn chromosoomafwijkingen waargenomen, maar het is moeilijk om de rol van azathioprine in het ontstaan van deze afwijkingen vast te stellen.

In de lymfocyten van nakomelingen van patiënten die behandeld werden met azathioprine zijn chromosoomafwijkingen gezien, die na verloop van tijd verdwenen. Behalve in zeer zeldzame gevallen, zijn er geen fysieke tekenen van afwijkingen waargenomen.

Azathioprine en langgolvig ultraviolet licht hadden een synergistisch clastogeen effect bij patiënten die behandeld werden met azathioprine wegens verscheidene ziektes.

#### *Xanthine-oxidase remmers*

Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig met azathioprine worden gegeven, dient de dosering tot een kwart van de originele dosis verminderd te worden (zie rubriek 4.2 en 4.5).

#### *Anticoagulantia*

De stolling dient nauwgezet gecontroleerd te worden wanneer anticoagulantia van het coumarine type gelijktijdig met azathioprine worden gegeven (zie rubriek 4.5).

#### *Neuromusculaire agentia*

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

#### *Carcinogeniteit*

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkanker (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi en non-Kaposi-sarcomen) en “*in situ*”-baarmoederhalskanker (zie rubriek 4.8). Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van immunosuppressie partiële regressie van lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

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

Er is een verhoogd aantal huidtumoren gemeld bij patiënten die behandeld werden met azathioprine. Deze ontstonden vooral op plekken van het lichaam die blootgesteld werden aan de zon. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor overvloedige blootstelling aan de zon of UV stralen en dienen beschermende kleding te dragen en zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor te gebruiken. De huid dient regelmatig te worden gecontroleerd (zie ook rubriek 4.8).

Patiënten die meerdere immunosuppressiva toegediend krijgen hebben een verhoogd risico op over-immunosuppressiviteit en de dosis bij deze patiënten dient daarom de laagst mogelijk effectieve dosis te zijn.

#### *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.

#### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

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

#### *Progressieve multifocale leukoencefalopatie (PML)*

PML, een opportunistische infectie veroorzaakt door het JC virus, is gerapporteerd 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 en noodzakelijke evaluatie dient te worden uitgevoerd om een diagnose te stellen. (zie rubriek 4.8).

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

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

#### *Anticonceptie maatregelen*

Er zijn meldingen, dat azathioprine interfereert met de werkzaamheid van intra-uteriene anticonceptiemiddelen. Het is daarom aanbevolen om alternatieve of extra anticonceptie maatregelen te nemen (zie rubriek 4.6).

### **Symptomen die gezien zijn na het staken van azathioprine behandeling**

Het staken van azathioprine kan resulteren in een ernstige verslechtering van de conditie, bijvoorbeeld bij systemische lupus erythematosus met nefritis, de ziekte van Crohn, ulceratieve colitis of auto-immuun hepatitis.

Het stoppen met azathioprine dient altijd een geleidelijk proces te zijn onder strenge controle.

Opmerking over het hanteren van het geneesmiddel:

*Azathioprine is mutageen en potentieel carcinogeen. Tijdens het hanteren van dit middel moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Dit moet met name worden overwogen bij zwangere verpleegkundigen (zie rubriek 6.6).*

### **Alleen voor de 50 mg filmomhulde tablet geldt**

Wanneer de filmomhulde tabletten gehalveerd dienen te worden, moet contact van de huid met de tabletstof en het breukvlak worden vermeden. Zie rubriek 4.2 en 6.6.

#### *Hulpstoffen*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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

### Vaccinaties

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

Een verminderde response op geïnactiveerde of toxoïde vaccins is aannemelijk en dit is waargenomen bij het Hepatitis B vaccin bij patiënten die werden behandeld met azathioprine en corticosteroiden. Daarom moet het vaccinatiesucces altijd worden gecontroleerd met een titerbepaling.

Een kleine klinische studie heeft aangetoond dat standaard therapeutische doseringen met azathioprine geen schadelijk invloed hebben op de reactie op het polyvalente pneumokokken vaccin, 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), wat leidt tot een lagere productie van de actieve 6-thioguanine-nucleotiden, en zorgt voor toegenomen productie van actief 6-mercaptopurine ribonucleotide. Ernstige myelosuppressie is gemeld na gelijktijdig toedienen van azathioprine en ribavirine. Daarom wordt gelijktijdig toedienen niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Cytostatische middelen / middelen met myelosuppressieve werking*

Gelijktijdige behandeling van azathioprine en geneesmiddelen met myelosuppressie / cytotoxische eigenschappen, zoals penicillamine, kunnen het myelotoxische effect verhogen. Dit geldt ook voor myelosuppressiebehandelingen die afgerond zijn kort voordat met behandeling met azathioprine begonnen wordt (zie rubriek 4.4).

Er zijn tegenstrijdige meldingen of klinische interacties tussen azathioprine en trimethoprim/sulfamethoxazole kunnen leiden tot ernstige bloedafwijkingen, zoals neutropenie en trombocytopenie.



Wanneer azathioprine wordt gecombineerd met andere immunosuppressiva, zoals ciclosporine of tacrolimus, dient men rekening te houden met het verhoogd risico op excessieve immunosuppressie.

Er zijn casuïstische meldingen geweest die erop wijzen dat hematologische afwijkingen kunnen ontstaan ten gevolge van de gelijktijdige toediening van azathioprine en ACE-remmers.

Er is gesuggereerd dat cimetidine en indometacine een myelosuppressieve werking kunnen hebben, die kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van azathioprine.

#### *Aminosalicylaat derivaten*

Er bestaat een risico op een toegenomen myelosuppressieve werking van azathioprine, ten gevolge van inhibitie van zijn levermetabolisme, wanneer azathioprine gelijktijdig wordt toegediend met aminosalicylaatderivaten zoals olsalazine, mesalazine en sulfasalazine (zie rubriek 4.4). Daarom kan het nodig zijn om lagere doses azathioprine te overwegen wanneer azathioprine gelijktijdig toegediend wordt met aminosalicylaat derivaten.

#### *Methotrexaat*

Methotrexaat (20 mg/m<sup>2</sup>, oraal) verhoogde de AUC van 6-mercatopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m<sup>2</sup>, intraveneus) verhoogde de AUC van 6-mercatopurine met respectievelijk 69% en 93%. Daarom, dient de doses te worden aangepast om een voldoende aantal witte bloedcellen te houden wanneer azathioprine tegelijktijdig wordt toegediend met hoog doses methotrexaat.

#### *Infliximab*

Er is een interactie waargenomen wanneer de ziekte van Crohn behandeld werd bij patiënten met langdurende azathioprine therapie. Patiënten kregen verhoogde 6-TGN bloedspiegels (6-thioguanine nucleotide, een actieve metaboliet van azathioprine), die weer verdwenen en verlaging van gemiddeld aantal leukocyten in de eerste weken na infusie met infliximab, welke na 3 maanden weer naar de eerdere aantallen terugkeerden.

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

Allopurinol, oxipurinol en thiopurinol hebben een remmend effect op het metabolisme van azathioprine doordat het enzym xanthineoxidase wordt geblokkeerd, wat zorgt voor een verminderde omzetting van het biologisch actieve 6-thioinosinezuur in het biologisch inactieve thiourinezuur. Als allopurinol, oxypurinol en/of thiopurinol gelijktijdig met azathioprine worden gegeven dient de dosis azathioprine verminderd te worden tot een kwart van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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.

#### *Effect van azathioprine of andere geneesmiddelen*

##### *Neuromusculaire agentia*

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

##### *Anticoagulantia*

Remming van het antistollingseffect van warfarine en acenocoumarol is gemeld bij gelijktijdig gebruik van azathioprine. Daarom kunnen hogere doses van anticoagulantia nodig zijn (zie rubriek 4.4). Het wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig de stollingstesten te controleren wanneer anticoagulantia gelijktijdig worden toegediend met azathioprine.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van azathioprine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptiemaatregelen nemen tijdens de behandeling met azathioprine en gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met azathioprine en gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling. Dit geldt ook voor patiënten met een verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien de vruchtbaarheid na een transplantatie doorgaans weer normaal wordt.

Er is gemeld dat azathioprine de werkzaamheid van intra-uteriene anticonceptiva verstoort. Het wordt daarom aanbevolen om alternatieve of aanvullende anticonceptiemaatregelen te gebruiken.

##### Zwangerschap

Azathioprine mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk in de nabije toekomst zwanger worden zonder een zorgvuldige beoordeling van het risico versus de voordelen. In dierproeven bleek azathioprine teratogeen en toxisch voor het embryo (zie rubriek 5.3). Er is tegenstrijdige informatie over teratogeniciteit in mensen.

Significante overdracht van azathioprine en zijn metabolieten in foetaal bloed en amnionvloeistof na toediening aan de moeder is aangetoond.

Leukopenie en/of trombocytopenie zijn gemeld bij een aantal neonaten van wie de moeders azathioprine ontvingen tijdens zwangerschap. Extra zorg bij hematologische controle wordt geadviseerd tijdens zwangerschap.

Na blootstelling in utero aan azathioprine in combinatie met prednison is een tijdelijke vermindering opgemerkt van de immuunfunctie. Intra-uteriene groeiachterstand en vroeggeboorte waren gemeld in gevallen van behandeling met azathioprine en prednisolon. De gevolgen op de lange termijn van deze eigenschappen van azathioprine zijn niet bekend, maar veel in utero blootgestelde kinderen hebben nu de leeftijd van tien jaar bereikt zonder dat er problemen zijn gemeld.

Er zijn ook meldingen geweest van spontane abortussen na blootstelling van de moeder of vader. Chromosomale abnormaliteiten zijn gezien in de lymfocyten van kinderen van wie de ouders behandeld werden met azathioprine, deze verdwenen weer met de tijd. Naast uiterst zeldzame gevallen werd geen fysiek bewijs van anomalie gevonden bij kinderen van met azathioprine behandelde patiënten.

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

##### Borstvoeding

6-Mercaptopurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is geïdentificeerd in colostrum en de moedermelk van vrouwen die behandeld worden met azathioprine. Beschikbare gegevens

hebben aangetoond dat de uitgescheiden niveaus in de moedermelk laag zijn. Uit de beperkte beschikbare gegevens blijkt dat het risico voor pasgeborenen/baby's onwaarschijnlijk is, maar niet kan worden uitgesloten. Het wordt aanbevolen dat vrouwen die azathioprine krijgen borstvoeding vermijden, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Als een beslissing wordt genomen om borstvoeding te geven, dan moet de baby die borstvoeding krijgt nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van immunosuppressie, leukopenie, trombocytopenie, hepatotoxiciteit, pancreatitis of andere symptomen van blootstelling aan 6-mercaptopurine. Dit moet omdat 6-mercaptopurine een sterk immunosuppressivum is.

#### Vruchtbaarheid

Het specifieke effect van behandeling met azathioprine op de humane vruchtbaarheid is niet bekend.

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

Azathioprine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8. Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor dit product bestaat geen moderne klinische documentatie die kan worden gebruikt om de exacte frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Het type, de frequentie en ernst van de bijwerking kan van de dosis azathioprine en de duur van de behandeling afhangen, evenals van de onderliggende ziekte of bijkomende behandeling.

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

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gepresenteerd in de volgorde van afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak (tussen  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ ), soms (tussen  $\geq 1/1000$  en  $< 1/100$ ), zelden (tussen  $\geq 1/10000$  en  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ) (inclusief geïsoleerde gevallen), onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de bekende gegevens).

|                                       | Zeer vaak<br>( $> 1/10$ )  | Vaak (tussen<br>$> 1/100$ en<br>$< 1/10$ ) | Soms<br>( $> 1/1000$ ,<br>$< 1/100$ )                                     | Zelden<br>(tussen<br>$> 1/10000$ en<br>$< 1/1000$ ) | Zeer zelden<br>( $< 1/10000$ )  | Niet bekend<br>(kan met de<br>beschikbare<br>gegevens<br>niet worden<br>bepaald) |
|---------------------------------------|--|--|---|---|---|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Virale, schimmel- en bacteriële infecties bij getransplanteerde patiënten die azathioprine ontvangen in combinatie met |  | Virale, schimmel- en bacteriële infecties in andere patiënten populaties. |   | Gevallen van PML geassocieerd met JC virus zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere |  |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Azathioprine Viatris 25 mg / 50 mg

RVG 24721-22

Versie: maart 2025

|   |                            |                                      |                           |  |  |  |
|---|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|--|--|
|   | andere immuno-suppressiva. |                                      |                           |  | immuno-suppressiva (zie rubriek 4..4)  |  |
| Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) |                            |                                      |                           | Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker, Acute myeloïde leukemie en myelo-dysplastische syndromen (zie rubriek 4.4). | Hepatosplenisch T-cellymfoom (bij IBD-patiënten die gelijktijdig andere anti-TNF-geneesmiddelen gebruiken) |  |
| Bloed en lymfestelselaandoeningen   | Leukopenie                 | Thrombocytopenie.                    | Anemie                    | Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastaire anemie, erythroïde hypoplasie en beenmergdepresie  | Hemolytische anemie  |  |
| Immuunsysteem-aandoeningen  |                            |                                      | Overgevoelighedsreacties. |  | Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse  |  |
| Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen                         |                            |                                      |                           |  | Pneumonitis (omkeerbaar)   |  |
| Maagdarmsstelselaandoeningen  |                            | Misselijkheid met incidenteel braken | Pancreatitis              |  | Colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige     |  |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Azathioprine Viatrix 25 mg / 50 mg

Versie: maart 2025

RVG 24721-22

|  |  |  |  |              |   |   |
|--|--|--|--|--------------|---|---|
|  |  |  |  |              | diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten |   |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen |  |  |  |              |   | Pellagra (zie rubriek 4.4)  |
| Lever- en gal-aandoeningen             |  |  | Cholestase, cholestase bij de zwangerschap | Lever schade |   | Niet-cirrotische portale hypertensie, portosinusoïdale vasculaire ziekte          |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen        |  |  |  | Alopecia     |   | Acute febriële neutrofile dermatose (Sweet-syndroom)<br>Lichtgevoeligheidsreactie |
| Onderzoeken                            |  |  | Abnormale leverfunctie testen              |              |   |   |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Infecties en parasitaire aandoeningen*

Patiënten behandeld met azathioprine of in combinatie met andere immunosuppressiva, vooral corticosteroiden, vertonen een grotere gevoeligheid voor virale, schimmel- en bacteriële infecties, inclusief ernstige of atypische infecties met varicella, herpes zoster en andere besmettelijke middelen (zie rubriek 4.4)

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

Het risico op ontwikkelen van non-Hodgkin-lymfomen en andere kwaadaardigheden, inclusief huidkanker (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi en non-Kaposi) en cervicale carcinomen in situ, is verhoogd bij patiënten die immunosuppressietherapie ontvangen. Vooral transplantatiepatiënten met agressieve behandeling hebben een risico, en de dosis bij deze patiënten dient daarom de laagst effectieve dosis te zijn. Het verhoogd risico op ontwikkeling van non-Hodgkin-lymfomen bij patiënten met reumatoïde artritis vergeleken met de gewone bevolking blijkt gedeeltelijk te liggen aan de ziekte zelf.

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van acute myeloïde leukemie en myelodysplasie (enkele in associatie met chromosomale abnormaliteiten).

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Gebruik van azathioprine kan leiden tot dosisafhankelijke, meestal reversibele, afname van beenmergfunctie. In de meeste gevallen manifesteert deze zich in de vorm van leukocytopenie, maar soms ook als anemie en trombocytopenie en zelden als agranucytose, pancytopenie en aplastische anemie. Deze bijwerkingen komen voornamelijk voor bij patiënten die blootgesteld worden aan myelotoxiciteit, bijvoorbeeld patiënten met TPMT-deficiëntie en nier- of leverafwijkingen en bij patiënten die gelijktijdig allopurinol gebruiken zonder verlaging van de dosering van azathioprine.

Reversibele dosisafhankelijke toename van gemiddeld celvolume en hemoglobine concentratie in erythrocyten kan voorkomen. Megaloblastische beenmergveranderingen zijn ook waargenomen maar ernstige megaloblastische anemie en erythroïde hypoplasie is zeldzaam.

Hoewel bijwerkingen op de haematopoiese in de meeste gevallen in het begin van de behandeling met azathioprine voorkomen, is het ook gemeld in een latere fase. Hierdoor is nauwlettende controle op de bloedtelling aanbevolen zelfs bij patiënten met een langdurige behandeling met vaste dosis (zie rubriek 4.4)

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Verscheidene klinische symptomen, die idiosyncratische tekenen van een overgevoeligheid blijken te zijn, zijn gemeld na toediening van azathioprine. Klinische symptomen omvatten algehele malaise, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, koorts, rillingen, exantheem, erythema nodosum, vasculitis, myalgie, artralgie, hypotensie, nierfunctiestoornissen, leverdisfunctie en cholestase. In meerdere gevallen, is de connectie met azathioprine aangetoond door de behandeling te hervatten.

Andere significant onderliggende pathologie heeft bijgedragen aan zeer zeldzame meldingen van overlijden. In geval van een overgevoeligheidsreactie leidde het onmiddellijk staken van azathioprine en het instellen van circulatoire ondersteuning waar nodig tot herstel in de meeste gevallen. Na een overgevoeligheidsreactie op het product dient azathioprine niet opnieuw gebruikt te worden.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Sommige patiënten ervaren misselijkheid wanneer ze voor het eerst azathioprine nemen. Om misselijkheid te verminderen, moet de dosering na een maaltijd worden ingenomen.

Alvleesklierontsteking is gemeld bij een klein aantal patiënten, vooral bij niertransplantatiepatiënten en bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Het is moeilijk om alvleesklierontsteking te relateren aan een bepaald geneesmiddel, maar stoppen van de behandeling heeft in enkele gevallen een associatie met azathioprine bevestigd.

Ernstige complicaties, zoals colitis, diverticulitis en maagperforaties, zijn beschreven bij transplantatiepatiënten die immunosuppressietherapie ontvingen. De etiologie is echter niet duidelijk vastgesteld en corticosteroïden in hoge doses kunnen mogelijk betrokken zijn. Ernstige diarree, die terugkeert bij hernieuwde toediening, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met azathioprine voor inflammatoire darmziekte. Als er bij deze patiënten enige verergering van de symptomen optreedt, moet rekening worden gehouden met een mogelijk oorzakelijk verband met de behandeling met azathioprine.

#### *Lever- en galaandoeningen*

Er is zeldzame, maar levensbedreigende veno-occlusieve leverziekte beschreven tijdens het chronisch gebruik van azathioprine. Histologische bevindingen omvatten sinusoidale dilatatie, peliosis hepatitis, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. Bij incidentele gevallen leidde staken van het gebruik van azathioprine tot een tijdelijk of permanent herstel in leverhistologie en de symptomen.

Meestal worden reversibele cholestase en leverfunctie afwijkingen incidenteel gemeld in associatie met azathioprine. Dit kan worden geassocieerd met eigenschappen van een overgevoeligheidsreactie (zie immuunsysteemaandoeningen)..

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Haaruitval is een aantal maal beschreven bij patiënten die azathioprine krijgen als monotherapie of in combinatie met andere immunosuppressiva. In veel gevallen verdween dit

symptoom vanzelf ondanks voortzetting van de behandeling. De relatie tussen haaruitval en azathioprine blijft onbekend.

### **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**

In geval van overdosering is beenmergsuppressie de meest waarschijnlijke bijwerking, die in het algemeen 9-14 dagen na de dosering zijn maximum bereikt. De voornaamste tekenen van beenmergsuppressie zijn ulceraties in de keel, koorts en infecties. Voorts kunnen blauwe plekken, bloedingen en vermoeidheid voorkomen. Een enkele hoge dosis azathioprine zal waarschijnlijk minder vaak een toxisch effect hebben dan een chronische kleine overdosering (bijv. op recept).

Er is een enkele overdosis gemeld met 7.5 g azathioprine. De onmiddellijke toxische effecten waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door leukopenie en kleine veranderingen in leverfunctie. Herstel was zonder additionele symptomen.

### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum voor azathioprine. Behandeling is symptomatisch. In geval van een overdosering dient het bloedbeeld en de leverfunctie in het bijzonder geobserveerd te worden, met name bloedtransfusies en andere geschikte ondersteunende behandeling kunnen nodig zijn. Het is mogelijk dat actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) niet effectief zijn in geval van overdosering met azathioprine, behalve als de behandeling wordt uitgevoerd binnen 60 minuten na inname. Het voordeel van dialyse bij patiënten die een overdosis hebben genomen is onbekend, hoewel azathioprine dialyseerbaar is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmaceutische groep: Antineoplastische en immunomodulerende middelen.  
Immunosuppressiva. Andere immunosuppressiva. ATC code: L04AX01

Azathioprine is een inactieve prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP werkt als een purineantagonist, maar vereist opname in de cel en intracellulair anabolisme tot thioguanine-nucleotiden (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metabolieten (bijv. 6-methylmercaptopurine- ribonucleotiden) remmen *de novo* purinesynthese en interconversies van purine-nucleotiden. De TGN's worden ook geïncorporeerd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Andere potentiële werkingsmechanismen van azathioprine omvatten:

-Het remmen van veel routes in de nucleïnezuurbiosynthese, waarmee proliferatie en activatie van cellen die betrokken zijn bij de immuunrespons (B- en T-lymfocyten) wordt voorkomen.

Vanwege deze mechanismen wordt het therapeutisch effect van azathioprine pas zichtbaar na een behandeling van enkele weken of maanden (zie rubriek 4.2).

In tegenstelling tot 6-MP is de activiteit van de azathioprine-metabooliet 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazool niet duidelijk bepaald. Vergeleken met 6-MP lijkt het echter de activiteit van azathioprine in verschillende systemen te wijzigen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Azathioprine wordt onvolledig en variabel geabsorbeerd. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 6-MP na toediening van azathioprine 50 mg is 47% (bereik: 27-80%). De mate van absorptie van azathioprine is vergelijkbaar in het hele maagdarmkanaal, inclusief de maag, het jejunum en de blindedarm. De mate van absorptie van 6-MP na toepassing van azathioprine varieert echter afhankelijk van waar de absorptie plaatsvindt, met het hoogste niveau in het jejunum, gevolgd door de maag en blindedarm. Hoewel er geen voedsel-effectstudies met azathioprine zijn, zijn er wel farmacokinetische onderzoeken met 6-MP uitgevoerd, die ook 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. 6MP is niet stabiel in melk vanwege de aanwezigheid van xanthine-oxidase (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie "Biotransformatie"). Azathioprine dient minimaal 1 uur vóór of 2 uur na een maaltijd of melk te worden ingenomen (zie rubriek 4.2). Piekplasmaconcentraties worden 1-2 uur na het innemen van een dosis bereikt. Azathioprine wordt snel door het lichaam verdeeld.

### Distributie:

Het distributie volume van azathioprine bij steady state ( $V_{dss}$ ) is onbekend. Het gemiddelde waarde ( $\pm$  SD) van het schijnbare  $V_{dss}$  van 6-MP is 0,9 ( $\pm$  0,8) L/kg, hoewel dit een onderschatting kan zijn, omdat 6-MP in het hele lichaam wordt gemetaboliseerd (en niet alleen door de lever). Slechts 30% van het geneesmiddel bindt aan plasmaproteïnen. 12,5% dringt door in de cerebrospinale vloeistof.

De 6-MP-concentraties in het hersenvocht zijn laag of verwaarloosbaar na intraveneus of oraal gebruik.

### Biotransformatie

Azathioprine wordt snel afgebroken *in vivo* door glutathione S-transferase tot 6-MP en 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. 6-MP passeert gemakkelijk de cel membraan en wordt uitgebreid gemetaboliseerd via vele routes, in meerdere stappen naar actieve en inactieve metabolieten, waarbij er geen sprake is van een dominerend enzym. Vanwege de complexiteit van het metabolisme, verklaart de remming van een enkel enzym niet alle gevallen van niet-werkzaamheid en / of uitgesproken myelosuppressie. De enzymen die vooral verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van 6-MP of verdere metabolieten zijn: het polymorfe enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) (zie rubriek 4.4 en 4.5), xanthine oxidase (zie rubriek 4.5), inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5) en hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase (HPRT). Additionele enzymen die zijn betrokken in de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosine monofosfaat synthase (GMPS, welke TGN's vormen) en inosine trifosfaat pyrofosfatase (ITPase). Azathioprine zelf wordt ook gemetaboliseerd door aldehyde oxidase tot de waarschijnlijk actieve 8-hydroxy-azathioprine. Er zijn ook verscheidene inactieve metabolieten gevormd via andere trajecten.

Er zijn aanwijzingen 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)

TPMT activiteit is omgekeerd evenredig met de concentratie thioguanine-nucleotide uit 6-MP in rode bloedcellen, waarbij hogere concentraties thioguanine-nucleotide resulteren in grotere



afnames in aantallen leukocyten en neutrofielen. Mensen met TPMT-deficiëntie ontwikkelen erg hoge concentraties cytotoxische thioguanine-nucleotide.

Genotype studies kunnen het allelenpatroon van een patiënt bepalen. Momenteel, zijn 3 allelen (TPMT \* 2, TPMT \* 3A en TPMT \* 3C) verantwoordelijk bij ongeveer 95% van de personen met een verminderd niveau van TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% (1:300) van de patiënten heeft twee niet-functionele allelen (homozygote deficiëntie) van het TPMT-gen en heeft weinig tot geen aantoonbare enzym activiteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één TPMT niet-functionerend allel (heterozygoot) wat zorgt voor een laag tot gemiddelde activiteit en 90% van de patiënten heeft normale activiteit met twee functionerende allelen. Er kan ook een groep van ongeveer 2% zijn die een erg hoge TPMT-activiteit heeft. Fenotype testen bepalen het niveau van thiopurine-nucleotiden of TPMT-activiteit in rode bloedcellen en kunnen ook informatie verschaffen (zie rubriek 4.4). Bepaling van genotype geeft geen garantie over de bijwerkingen zodat controle ongewijzigd dient te blijven.

#### Eliminatie:

De plasmahalfwaardetijd is 3-5 uur. Na orale toediening van 100 mg 35S-azathioprine is binnen 24 uur 50% van de radioactiviteit uitgescheiden via de urine en binnen 48 uur 12% via de ontlasting. Het belangrijkste bestanddeel in de urine was de inactieve geoxideerde metaboliet thioureum. Minder dan 2% werd uitgescheiden via de urine als azathioprine of 6-MP. Azathioprine heeft een hoog leverextractieratio met totale klaring groter dan 3 l/min in normale vrijwilligers. Er zijn geen data over klaring in de nier of halfwaardetijd van azathioprine. De klaring in de nier van 6-MP en halfwaardetijd van 6-MP zijn 191 ml/min/m<sup>2</sup> en 0,9 uur, respectievelijk.

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

#### Speciale populaties:

##### *Oudere patiënten*

Geen specifieke studies zijn gedaan in ouderen (zie rubriek 4.2).

##### *Pediatrische patiënten – Kinderen met overgewicht*

In een Amerikaans klinisch onderzoek werden 18 kinderen (leeftijd 3 tot 14 jaar) in twee gelijke groepen verdeeld. De cruciale factor was of de verhouding tussen gewicht en lengte boven of onder het 75e percentiel lag. 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, onder bepaalde omstandigheden, 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).

##### Nierafwijkingen:

Studies met azathioprine hebben aangetoond dat er geen verschil is in farmacokinetiek van 6-MP in uremische patiënten vergeleken met patiënten die een niertransplantatie ondergingen. Omdat er weinig bekend is over azathioprine actieve metabolieten bij nierafwijkingen, zou het verminderen van de dosering bij patiënten met nierafwijkingen overwogen moeten worden (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.

##### Leverafwijkingen

Bij leverinsufficiëntie verandert het metabolisme van azathioprine. De omzetting in de actieve metabolieten is beperkt. Het belangrijkste, de eliminatie van metabolieten wordt verminderd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Een studie met azathioprine is gedaan met drie groepen patiënten die een niertransplantatie ondergingen: patiënten zonder leverafwijkingen, patiënten met leverafwijkingen (maar zonder cirrose) en met patiënten met leverafwijkingen en cirrose. De studie toonde aan dat blootstelling aan 6-MP bij patiënten met leverafwijkingen (maar zonder cirrose) 1.6 keer hoger was en bij patiënten met leverafwijkingen en cirrose 6 keer hoger was vergeleken met patiënten zonder leverafwijkingen. Daarom, dient ter overweging te worden genomen om de dosis te verlagen bij patiënten met leverafwijkingen (zie rubriek 4.2).

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

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

#### Reproductie toxicologie

In embryotoxiciteit onderzoeken, liet azathioprine teratogeniciteit en embryoletaliteit zien in een aantal diersoorten. In konijnen zorgde een dosering van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor skeletafwijkingen. In muizen en ratten waren doseringen van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht per dag dodelijk voor de embryo's.

#### Mutageniciteit

Uit een aantal *in vitro*- en *in vivo*-tests is gebleken dat azathioprine mutageen is.

#### Carcinogeniteit

Langetermijnstudies naar de carcinogeniteit van azathioprine bij muizen en ratten, waarbij azathioprine werd toegediend in maximaal tweemaal de equivalente therapeutische dosis voor de mens en in lagere doses bij immuungecompromitteerde muizen, hebben een toename van lymfosarcomen (muizen) en plaveiselceltumoren (ratten) aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

De tabletkern bevat:

Cellulose, microkristallijne  
Mannitol  
Maïszetmeel  
Povidon K25  
Croscarmellosenatrium  
Natriumstearyl fumarate

De filmomhulling bevat:

Hypromellose  
Propyleenglycol

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de originele verpakking, niet boven 25°C.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Azathioprine filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in de verschillende verpakkingsgrootten:

Polypropyleen fles met een voor kinderen moeilijk te openen polyethyleendop en een veiligheidsafsluiting (Securitainers®) - 20, 30, 50, 100, 500 of 1000 tabletten

Hogedichtheidspolyethyleen fles met polypropyleen schroefdop - 20, 30, 50, 100, 500 of 1000 filmomhulde tabletten.

PVC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen – 20, 30, 50, 90 of 100 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6. Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering**

Er zijn geen risico's verbonden aan de hantering van tabletten waarvan de omhulling intact is. In dit geval zijn er geen speciale maatregelen nodig.

Echter cytotoxische middelen moeten strikt gehanteerd worden volgens de instructies als verpleegkundigen tabletten gehalveerd hebben. (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Zowel het restant van het geneesmiddel als verontreinigde hulpmiddelen moeten tijdelijk verpakt worden in duidelijk gemerkte verpakkingen en vervolgens veilig weggegooid worden. Verbranding op hoge temperatuur is aanbevolen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

## **8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen**

Azathioprine Viatris 25 mg: RVG 24721  
Azathioprine Viatris 50 mg: RVG 24722

## **9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 februari 2000  
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2007

**10. Datum van herziening van de samenvatting**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 6.5: 9 maart 2025