

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine Mylan 25 mg, filmomhulde tabletten  
Azathioprine Mylan 50 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Azathioprine Mylan 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 ernstige gevallen van de volgende ziekten geïndiceerd bij patiënten die steroïde-intolerant of steroïde-afhankelijk 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;
- hardnekkige warme auto-immune hemolytische anemie;
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura.

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

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.

#### 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. Voor het behandelen van auto-immune hepatitis ligt de dosering gewoonlijk tussen 1,0 en 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. 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.

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

Bij patiënten met nier- en/of milde tot matige leverstoornis dienen doseringen gegeven te worden aan de onderkant van de normale schaal. Azathioprine is gecontra-indiceerd bij ernstig leverfalen (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische populatie:*

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van azathioprine aan te raden voor de behandeling van juveniele idiopatische 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.

#### *Gebruik bij ouderen:*

Er is geen specifieke informatie over hoe oudere patiënten azathioprine verdragen. Het wordt aanbevolen om de nier- en leverfuncties te controleren en wanneer er invloed is op deze functies dosisverlaging te overwegen. Het verdient aanbeveling dat de gebruikte doseringen aan de onderkant van de gemiddelde schaal zitten (voor bloedonderzoek zie rubriek 4.4).

#### Interacties met geneesmiddelen

Wanneer allopurinol, oxipurinol of thiopurinol wordt gegeven samen met azathioprine, dan moet de dosis azathioprine worden verminderd tot een kwart van de originele dosis (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Het kan weken tot maanden duren voordat een therapeutisch effect waarneembaar is.

Het geneesmiddel kan voor langere tijd worden gebruikt tenzij de patiënt het preparaat niet kan verdragen.

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

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen of zonder activiteit van thiopurine S methyltransferase (TPMT) hebben een 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.

#### *Reumatoïde artritis en bepaalde bloedafwijkingen:*

In enkele gevallen, zoals bij reumatoïde artritis en bepaalde hematologische condities, kan de behandeling na een bepaalde periode zonder problemen worden beëindigd.

#### *Stoppen met het gebruik:*

Staken van het gebruik van azathioprine moet altijd onder toezicht en geleidelijk aan gebeuren.

#### *Wijze van toediening:*

Azathioprine Mylan zijn bedoeld voor orale toediening. De tablet dient te worden ingenomen met ten minste 1 glas vloeistof (200 ml). Azathioprine Mylan dient te worden ingenomen tijdens de maaltijd.

#### *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.
- Ernstige infecties
- Ernstig verstoorde lever- of beenmergfunctie
- Pancreatitis
- Ieder levend vaccin, met name BCG, pokken en gele koorts
- Zwangerschap, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

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

Immunisatie met een vaccin dat levende organismen bevat, heeft de potentie om infecties te induceren in gastheren met een verzwakt immuunsysteem. Daarom worden immunisaties met vaccins met levende organismen niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

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

Behandeling dient te worden gestart door een arts met specifieke kennis van immuunziektes en de behandeling van dit soort ziektes.

*Controle:*

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:

- indien hoge doseringen worden gebruikt;
- bij ouderen;
- bij verminderde nierfunctie;
- bij licht tot matig verminderde leverfunctie (zie ook rubriek 4.2 en 5.2);
- bij licht tot matig verminderde beenmergfunctie (zie ook rubriek 4.2);
- bij patiënten met hypersplenisme.

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. Hoeveelheden S-alkaline fosfatase, S-transaminase en S-bilirubine dienen te worden gecontroleerd; een dosisverlaging of het stoppen van de behandeling kan nodig zijn bij een toename in deze parameters.

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.

Azathioprine is toxisch voor de lever en tijdens de behandeling dienen leverfunctietesten regelmatig te worden uitgevoerd. Vaker controleren wordt aanbevolen bij patiënten met een vooraf bestaande leverziekte, of bij patiënten die gelijktijdig andere behandelingen ondergaan die mogelijk toxisch zijn voor de lever. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk met azathioprine te stoppen als ze geelzucht ontwikkelen.

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).

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.

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.

#### *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.

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).

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. 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).

Voorzichtigheid is vooral geboden bij patiënten met onbehandelde acute infecties (zie rubriek 4.3)

Patiënten die tegelijktijdig cytotoxische therapie ondergaan dienen alleen azathioprine toegediend te krijgen onder toezicht. 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.

*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).

*Vruchtbaarheid:*

Anticonceptie maatregelen dienen te worden genomen door zowel mannen als vrouwen van vruchtbare leeftijd tijdens het gebruik van azathioprine en drie maanden daarna. Dit geldt ook voor patiënten met afgenomen vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, omdat vruchtbaarheid meestal weer normaal wordt na transplantatie.

Verlichting van chronische nierinsufficiëntie door niertransplantatie waarbij de toediening van azathioprine betrokken is, is gepaard gegaan met een verhoogde vruchtbaarheid in zowel mannelijke als vrouwelijke transplantatie ontvangers.

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

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.

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

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.

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

De immunosuppressie-activiteit van azathioprine kan leiden tot een atypische en mogelijk schadelijke reactie op vaccins met levende organismen, en daarom, om theoretische redenen, is de toediening van vaccins met levende organismen bij patiënten die worden behandeld met azathioprine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Een verminderde response om vaccins te doden is aannemelijk en dit is waargenomen bij het Hepatitis B vaccin bij patiënten die werden behandeld met azathioprine en corticosteroïden.

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 toediening van andere geneesmiddelen met azathioprine

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).

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 cotrimoxazole 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 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.

Gelijktijdige therapie met azathioprine en ACE-remmers, trimetoprim/sulfamethoxazol, cimetidine of indometacine verhoogt het risico op myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

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, dient de doses te worden aangepast om een geschikte WBC te houden wanneer azathioprine tegelijktijdig wordt toegediend met hoog doses methotrexaat.

Er zijn meldingen gedaan van mogelijke bloedafwijkingen (neutropenie en trombocytopenie en anemie) als gevolg van gelijktijdige toediening van azathioprine met ACE remmers.

Gelijktijdig toedienen van azathioprine met trimethoprim/sulfamethoxazole, cimetidine of indomethacine verhoogt het risico op myelosuppressie (zie rubriek 4.4).

Er is aangetoond dat furosemide het metabolisme van azathioprine door menselijk leverweefsel in vitro vermindert. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

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.

*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).

*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:*

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**

##### Zwangerschap

Azathioprine dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap zonder een zorgvuldige afweging van risico's en baten. In dierproeven bleek azathioprine teratogeen en toxisch voor het embryo (zie rubriek 5.3). Er is tegenstrijdige informatie over teratogeniciteit in mensen. Significant 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. Contraceptieve maatregelen dienen genomen te worden zowel door mannelijke als vrouwelijke patiënten in de vruchtbare periode tijdens en tot ten minste 3 maanden na beëindiging van de behandeling met azathioprine.

Dit is ook van toepassing op patiënten met verminderde vruchtbaarheid als gevolg van chronische uremie, aangezien dit na transplantatie weer normaal wordt. Er is beschreven dat azathioprine interfereert met de effectiviteit van intra-uteriene device.

Het wordt daarom aanbevolen om alternatieve of extra anticonceptie te gebruiken.

Na blootstelling in utero aan azathioprine in combinatie met prednison is een tijdelijke vermindering opgemerkt van de immunofunctie. 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.

##### Borstvoeding

6-Mercaptopurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is geïdentificeerd in colostrum en de moedermelk van vrouwen die behandeld worden met azathioprine. Borstvoeding en gelijktijdig gebruik van azathioprine zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Er is geen onderzoek naar het effect van azathioprine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen uitgevoerd.

#### 4.8. Bijwerkingen

Het is de verwachting dat tot 50% van de patiënten bijwerkingen kunnen krijgen. 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 bijwerking van azathioprine is een dosisafhankelijke, doorgaans reversibele depressie van de beenmergfunctie wat tot uiting komt als leukopenie, trombocytopenie en anemie. Leukopenie kan voorkomen bij meer dan 50% van de patiënten die worden behandeld met gebruikelijke doses azathioprine. Andere tekenen van beenmergdepressie, zoals trombocytopenie, anemie, macrocytosis of megaloblastaire beenmerg veranderingen komen minder frequent voor.

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 ( $< 1/10000$ ), onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de bekende gegevens).

	Zeer vaak ( $> 1/10$ )	Vaak (tussen $> 1/100$ en $< 1/10$ )	Soms ( $> 1/1000$ , $< 1/100$ )	Zelden (tussen $> 1/10000$ en $< 1/1000$ )	Zeer zelden ( $< 1/10000$ ),	Onbekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de bekende gegevens)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Virale, schimmel- en bacteriële infecties bij getransplanteerde patiënten die azathioprine ontvangen in combinatie met andere immuносuppressiva. Bij 20% van de niertransplantatie patiënten	Gevoeligheid voor infecties bij patiënten met prikkelbare darm syndroom	Virale, schimmel- en bacteriële infecties in andere patiënten populaties. Bij $< 1\%$ van de reumatoïde arthritis (RA) patiënten		Gevallen van PML geassocieerd met JC virus zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immuносuppressiva (zie rubriek 4.4)	
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Vulvakanker	Post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte	Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoening en, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoeder halskanker (zie rubriek	Acute myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Azathioprine Mylan 25 mg / 50 mg

RVG 24721/RVG 24722

Versie: september 2022

				4.4).		
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Verlaging van beenmerg functie: leukopenie - bij >50% bij niertransplantatie patiënten (significant bij 16%), - bij 28% bij RA patiënten, - bij 15% bij patiënten met ziekte van Crohn	Thrombocytopenie. Significante leukopenie bij 5.3% van de RA-patiënten	Anemie	Agranulocytopenie, pancytopenie en aplastische anemie, megaloblastaire anemie, erythroïde hypoplasie.	Hemolytische anemie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheds reacties waaronder algemene malaise, hypotensie, duizeligheid, leukocytose, exantheem, ernstige misselijkheid en braken, diarree, koorts, stijfheid, koude rillingen, rash, myalgie, arthralgie, vasculitis, renale disfunctie, verhoging leverenzymen		Overgevoeligheds-reacties met letale afloop	
Zenuwstelselaandoeningen						Meningisme
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen				Interstitiële pneumonitis (reversibel).		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid en anorexie met incidenteel braken (12% bij RA)	Pancreatitis (0,2-8% veelal bij orgaanontvangers en patiënten met de ziekte van Crohn)	Steatorrhoea. Diarree.	Gastro-duodenale ulcus, intestinale haemorrhagie, necrose of perforatie. Colitis, diverticulitis. Dit zijn complicatie		

				s die alleen voorkomen na transplantatie. De etiologie is niet bekend. Bijkomende behandeling met steroiden kan echter een rol spelen.		
Lever- en gal-aandoeningen		Hepatische dysfunctie. Verschillende pathologieën zoals cholestase, destructieve cholangitis, peliosis hepatitis, Disse-ruimte fibrose en nodulaire regeneratieve hyperplasie bij 3-10% van niertransplantatie patiënten	Hepatotoxiciteit komt voor bij <1% van de RA-patiënten	Levensbedreigende veno-occlusieve leverziekte		
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Alopecia		Stevens-Johnson syndroom en toxisch epidermale necrolyse	Acute febriële neutrofiële dermatose (Sweet-syndroom)
Nier- en urinewegafwijkingen						Acuut nierfalen

#### 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 en atypische varicella, herpes zoster en andere besmettelijke middelen (zie rubriek 4.4)

#### Immuunsysteemaandoeningen

Verscheidene klinisch symptomen, die het karakter van een idiosyncratische overgevoeligheid blijken te hebben, zijn gemeld na toediening van azathioprine. In meerdere gevallen, is de connectie met azathioprine aangetoond door de behandeling te staken.

Andere significant onderliggende pathologie heeft bijgedragen aan meldingen van dood (zeer zelden). In geval van een overgevoeligheidsreactie leidde het onmiddellijk staken van azathioprine en de gebruikelijke circulatoire ondersteuning tot herstel in de meeste gevallen. Na een overgevoeligheidsreactie op het product dient azathioprine niet opnieuw gebruikt te worden.

### 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 haematopoïese 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)

### Maagdarmsstelselaandoeningen

Sommige patiënten ervaren misselijkheid wanneer ze voor het eerst azathioprine nemen. Gastro-intestinale verstoringen kunnen worden verminderd door de dagdosis van azathioprine te verdelen in verschillende doseringen en/of tijdens de maaltijd. 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. Hoewel de etiologie niet duidelijk is bepaald en hoog-dosis corticosteroïden betrokken kunnen zijn. Men moet erop bedacht zijn dat exacerbatie van diarree bij patiënten met PDS gerelateerd kan zijn aan de behandeling met azathioprine.

### Lever- en galaandoeningen

Een zeldzame, maar levensbedreigende veno-occlusieve leverziekte is beschreven tijdens het chronisch gebruik van azathioprine, hoofdzakelijk bij transplantatiepatiënten. Bij incidentele gevallen leidde staken van het gebruik van azathioprine tot een tijdelijk of permanent herstel van de leverhistologie en de symptomen.

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

### Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cystes 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. De tumoren komen typisch voor vanwege immunosuppressie (veroorzaakt door oncovirus of natuurlijke bestraling). Het verhoogd risico op ontwikkeling van non-Hogkin-lymfomen bij patiënten met reumatoïde artritis vergeleken met de gewone bevolking blijkt gedeeltelijk te liggen aan de ziekte zelf.

### 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). Hoewel de vooruitgang vertraagd kan worden treden de effecten gewoonlijk vanaf dag 12 na de overdosis op, op voorwaarde dat de patiënt in de tussentijd geen hoge doses heeft gehad.

Er is een enkele overdosis gemeld met 7.5 g azathioprine. De onmiddellijke toxische effecten waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door milde 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 wordt gebruikt als een immunosuppressieve antimetabool, als monotherapie of meer gebruikelijk in combinatie met andere middelen (meestal corticosteroiden) die invloed hebben op het immuunsysteem.

Azathioprine is een imidazol-derivaat van 6-mercaptopurine (6-MP). Het wordt snel *in vivo* afgebroken tot 6-MP en 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol.

6-MP passeert gemakkelijk celmembranen en wordt intracellulair omgezet in een aantal purinethioanalogen, die de belangrijkste actieve nucleotide thioinosinezuur bevatten. De werkzaamheid van het methylnitroimidazoldeel is niet duidelijk bepaald. In verscheidene systemen schijnt het echter de werkzaamheid van azathioprine te modificeren in vergelijking met die van 6-MP.

Azathioprine heeft een effect op zowel immunologische reactie als op tumorgroei. De belangrijkste rol was die van middel voor het onderdrukken van de immunrespons. Het exacte

mechanisme waarmee het effect wordt bereikt is onbekend. Nochtans zijn de volgende werkingsmechanismen voorgesteld:

- i. De werking van het vrijgekomen 6-MP werkt als een purine-antimetabooliet.
- ii. De mogelijke blokkering van -SH-groepen door alkylering.
- iii. Het remmen van veel routes in nucleïnezuurbiosynthese, waardoor vermeerdering en activiteit van immunocompetente cellen (B- en T-lymfocyten) wordt voorkomen.
- iv. De beschadiging van deoxyribonucleïnezuur (DNA) door het opnemen van purine-thio-analogen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Na orale toediening wordt azathioprine snel geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden 1-2 uur na het innemen van een dosis bereikt. Azathioprine wordt snel door het lichaam verdeeld. De plasmahalfwaardetijd is 3-5 uur. Slechts 30% van het geneesmiddel bindt aan plasmaproteïnen. 12,5% dringt door in de cerebrospinale vloeistof.

### 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 de klaring van 6-MP in het hele lichaam plaatsvindt (en niet alleen door de lever).

Concentraties van 6-MP in de cerebrospinale vloeistof (CSF) zijn laag of verwaarloosbaar na intraveneuze of orale toediening van 6-MP.

### Biotransformatie:

Azathioprine wordt snel afgebroken *in vivo* door glutathione S-transferase tot 6-MP en een methylnitroimidazole helft. 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 remming van een enzym niet alle gevallen van inactiviteit 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 fosforibosyltransferase (HPRT). Additionele enzymen die zijn betrokken in de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosine monofosfaat synthase (GMPS vormende TGNs) en inosine trifosfaat pyrofosfatase (ITPase). Azathioprine zelf wordt ook gemetaboliseerd door aldehyde tot 8-hydroxyazathioprine wat actief kan zijn. Er zijn ook verscheidene inactieve metabolieten gevormd via andere trajecten.

Er zijn bewijzen dat polymorfismen van de genen die coderen voor de verschillende enzymsystemen 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 weinig tot middelgrote 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 studies 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:

Na orale toediening van 100 mg 35S-azathioprine werd na 24 uur 50% van de radioactiviteit uitgescheiden via de urine en 12% via de ontlasting. In de urine, was het grootste gedeelte de inactieve geoxideerde metaboliet thiourinezuur. 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.

Speciale populaties:

Ouderen:

Geen specifieke studies zijn gedaan in ouderen (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).

Leverafwijkingen:

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-mercaptopurine 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).

Mercaptopurine, een metaboliet van azathioprine, is aangetoond in het colostrum en moedermelk van vrouwen die behandeld worden met azathioprine.

### 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologiestudies bij dieren hebben aangetoond dat het hematopoëtische systeem het meest wordt beïnvloed door depressie van voornamelijk granulopoëse en relatieve sparing van megakaryocyten en vandaar, de vorming van bloedplaatjes. Bij honden veroorzaakte 10 mg/kg lichaamsgewicht azathioprine gedurende 10 dagen toedienend de dood als gevolg van agranulocytose. Gerelateerd aan het effect op hematopoëse is het effect op het lymfatische systeem, met atrofie van het lymfatische weefsel dat opgemerkt is bij resusapen op een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag.



Azathioprine, kan, net als 6-mercaptopurine, de lever beschadigen. Bij honden is een reversibele hepatotoxiciteit opgemerkt. Honden zijn zeer gevoelig voor deze reactie, waarbij hepatotoxiciteit wordt geproduceerd bij een dosis van slechts 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Teratogeniteit is opgemerkt bij een aantal diersoorten, met een verschillende mate van gevoeligheid.

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

Azathioprine in een dosis van 50 µg/ml produceerde cytogene schade in menselijke lymfocyten in vitro, en cytogene veranderingen werden aangetroffen in lymfocyten van konijnen die 5-20 mg/kg lichaamsgewicht azathioprine per dag kregen. Azathioprine was ook mutageen in de Amestest. Carcinogeniteitstudies in de Wellcome researchlaboratoria werden uitgevoerd op 100 mannelijke en 100 vrouwelijke CDI-muizen die gedurende 18 maanden 0, 0,3 en 10 mg/kg lichaamsgewicht azathioprine per dag kregen. De muizen op de hoge dosering kregen in de weken 21-38 geen azathioprine. Er was een dosis-gerelateerd buitensporige hoeveelheid lymfosarcomen in zowel mannetjes als vrouwtjes. Een soortgelijke studie op ratten produceerde carcinoma bij behandelde dieren, maar de incidentie was niet dosis-gerelateerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

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

De tablet kern bevat:

Cellulose, microkristallijne  
Mannitol  
Maïszetmeel  
Povidon K25  
Croscarmellose natrium  
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:

Polypropyleenpotten met polyethyleendop met veiligheidsafsluiting (Securitainers®) - 20, 30, 50, 100, 500 en 1000 tabletten

Hogedichtheidspolyethyleen-flacons met kliksluiting - 20, 30, 50, 100, 500 en 1000 tabletten

PVC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen – 20, 30, 50, 90, 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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

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

Azathioprine Mylan 25 mg: RVG 24721

Azathioprine Mylan 50 mg: RVG 24722

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/verlenging van de vergunning**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2007

## **Datum van herziening van de samenvatting**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 december 2022.