## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine Sandoz 25, filmomhulde tabletten 25 mg
Azathioprine Sandoz 50, filmomhulde tabletten 50 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azathioprine Sandoz 25 mg, filmomhulde tabletten 25 mg
Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg azathioprine.
Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 42,75 mg lactose (als monohydraat)

Azathioprine Sandoz 50 mg, filmomhulde tabletten 50 mg
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg azathioprine.
Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 85,50 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Azathioprine Sandoz 25 mg, filmomhulde tabletten 25 mg
Witte tot geelwitte filmomhulde tablet, aan beide zijden bol, geen breukstreep.

Azathioprine Sandoz 50 mg, filmomhulde tabletten 50 mg
Witte tot geelwitte filmomhulde tablet, aan beide zijden bol, aan één zijde een breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Azathioprine is met klinisch resultaat (zoals bijv. vermindering of staken van corticosteroïden) als monotherapie, maar vaker in combinatie met corticosteroïden en/of andere geneesmiddelen en maatregelen, toegepast bij een aantal patiënten met de volgende aandoeningen:
- ernstige reumatoïde artritis
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis en polymyositis
- chronisch actieve auto-immuun hepatitis
- pemphigus vulgaris
- polyarteritis nodosa
- auto-immune hemolytische anemie
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Populaties

*Volwassenen*
*Transplantaties*
Afhankelijk van het schema dat wordt gevolgd voor immunosuppressie, wordt op de eerste dag van de behandeling een startdosis tot maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag gegeven.

De onderhoudsdosering kan liggen tussen 1 en 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag en moet worden aangepast aan de klinische behoeften en de hematologische tolerantie.

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

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

Wanneer therapeutisch resultaat is gebleken, moet worden overwogen de onderhoudsdosering te verminderen tot het laagste niveau, dat dit resultaat in stand houdt. Indien binnen 3 maanden geen verbetering optreedt in de toestand van de patiënt moet worden overwogen de behandeling met azathioprine te staken.
Echter, voor patiënten met inflammatoire darmziekten (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) dient een minimale behandelperiode van 12 maanden te worden overwogen. Een respons op de behandeling kan klinisch pas zichtbaar worden na een behandelperiode van drie tot vier maanden.
De onderhoudsdosis kan liggen in de orde van grootte van minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van de aard van de behandelde aandoening en de respons van de individuele patiënt met inbegrip van de hematologische tolerantie.

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

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

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

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

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

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

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

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses azathioprine verdragen, maar voor sommigen kan dosisverlaging nodig zijn. Genotypische en fenotypische tests voor TPMT zijn beschikbaar (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).
Interacties met andere geneesmiddelen
Bij gelijktijdige toediening van xanthineoxidaseremmers, zoals allopurinol, is het van essentieel belang dat de dosis azathioprine wordt verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis, omdat allopurinol de afbraaksnelheid van azathioprine verlaagt (zie rubriek 4.5).

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik
Azathioprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten de wijze van toediening standaardiseren. Sommige patiënten ervaren misselijkheid wanneer ze voor het eerst azathioprine krijgen. Bij orale toediening lijkt misselijkheid te worden verlicht door de tabletten na de maaltijd toe te dienen. Toediening van azathioprinetabletten na de maaltijd kan echter de orale absorptie verminderen, daarom moet, na toediening op deze manier, worden gecontroleerd op therapeutische werkzaamheid (zie rubriek 4.8).
De dosis mag niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (zie rubriek 4.5). Azathioprine dient ten minste 1 uur vóór of 2 uur na melk of zuivelproducten te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

## 4.3 Contra-indicaties

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

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

Patiënten met TPMT-deficiëntie
In zeldzame gevallen hebben personen een erfelijke deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT). Zij kunnen ongewoon gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van azathioprine, dat snel kan leiden tot ontwikkeling van beenmergdepressie na het begin van de behandeling met azathioprine. Dit probleem kan toenemen door gelijktijdige toediening van TPMT-remmende geneesmiddelen zoals: olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er is bovendien een mogelijk verband gerapporteerd tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplastisch syndroom bij personen die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) in combinatie met andere cytotoxische middelen kregen (zie rubriek 4.8). Er zijn laboratoria die tests aanbieden voor TPMT-deficiëntie, maar het is niet

aangetoond dat deze tests alle patiënten met een risico op ernstige toxiciteit herkennen. Daarom blijft het noodzakelijk de bloedtellingen nauwgezet te monitoren.

De dosering van azathioprine moet mogelijk worden verlaagd wanneer dit middel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen waarvan de primaire of secundaire toxiciteit myelosuppressie is (zie rubriek 4.5, Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking).

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

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

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

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

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

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

*Carcinogeniteit (zie rubriek 4.8)*
Patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen of andere maligniteiten, met name huidtumoren (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi's en niet-Kaposi's) en cervixcarcinoom in situ. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren. Een behandelregime met meerdere immunosuppressiva (waaronder thiopurinen) dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast, omdat dit zou kunnen leiden tot lymfoproliferatieve aandoeningen, sommige met gerapporteerde fatale afloop. Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

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

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

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

*Macrofaagactivatiesyndroom.*
Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire 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*
De toediening van purineanalogen (azathioprine en mercaptopurine) kan interfereren met de niacine pathway, wat mogelijk leidt tot een tekort aan nicotinezuur (pellagra). Er zijn gevallen gemeld bij het gebruik van azathioprine, met name bij patiënten met chronische inflammatoire darmziekte. De diagnose pellagra moet worden overwogen bij patiënten met gelokaliseerde gepigmenteerde uitslag (dermatitis); gastro-enteritis (diarree); en uitgebreide neurologische aandoeningen, waaronder cognitieve achteruitgang (dementie). Passende medische zorg met niacine/nicotinamide-suppletie moet worden gestart, en dosisverlaging of stopzetting van azathioprine moet worden overwogen.

*Varicella zoster virusinfectie* (zie rubriek 4.8)
Een infectie met het varicella zostervirus (VZV; waterpokken en herpes zoster) kan ernstig worden tijdens de toediening van immunosuppressieve middelen. Er dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden, met name met betrekking tot het onderstaande:
Voordat de toediening van immunosuppressieve middelen gestart kan worden, dient de voorschrijver na te gaan of de patiënt VZV in de anamnese heeft. Het uitvoeren van serologische tests kan nuttig zijn bij het vaststellen van eerdere blootstelling. Patiënten die geen belaste anamnese hebben, dienen te voorkomen dat ze in contact komen met individuen met waterpokken of herpes zoster. Indien de patiënt wordt blootgesteld aan VZV dienen extra voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen dat de patiënten geen waterpokken of herpes zoster ontwikkelen en een passieve immunisatie met het varicella-zoster immunoglobuline (VZIG) kan overwogen worden.
Indien de patiënt met VZV geïnfecteerd is, dienen de nodige maatregelen getroffen te worden, waaronder een antivirale behandeling en ondersteunende zorg.

*Infecties*

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

*Patiënten met NUDT15-variant*
Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie 4.2). De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van ongeveer 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij Latino's, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.
*Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)*
PML, een opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het JC-virus, is gemeld bij patiënten die azathioprine kregen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen. Immunosuppressietherapie dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen of symptomen die wijzen op PML, waarna een gepaste evaluatie dient te worden uitgevoerd om een diagnose te stellen (zie rubriek 4.8).

*Hepatitis B (zie rubriek 4.8)*
Hepatitis B-dragers (gedefinieerd als patiënten die gedurende meer dan zes maanden positief zijn voor hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg]), of patiënten met een aangetoonde eerdere HBV-infectie, die immunosuppressiva krijgen, lopen het risico van reactivering van HBV-replicatie, met asymptomatische toenames in serum-HBV-DNA en ALT-niveaus. Lokale richtlijnen kunnen worden overwogen, waaronder profylactische therapie met orale anti-HBV-middelen.

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

*Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)*
Er zijn gevallen van posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES) gemeld bij patiënten die azathioprine gebruiken. Als patiënten die azathioprine gebruiken zich presenteren met symptomen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, een veranderde mentale toestand, epileptische aanvallen, hypertensie en visusstoornissen, moet er een diagnostisch beeldvormend onderzoek plaatsvinden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt geadviseerd de bloeddruk en epileptische aanvallen voldoende te controleren en onmiddellijk te stoppen met azathioprine. De meest gemelde gevallen werden opgelost na stopzetting van azathioprine en een geschikte behandeling.

*Hulpstoffen met bekend effect*
Lactose:

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

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

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

*Vaccins:*
De immunosuppressieve werking van azathioprine zou kunnen resulteren in een atypische en potentieel schadelijke respons op levende vaccins en daarom wordt de toediening van levende vaccins aan patiënten die met azathioprine worden behandeld niet aangeraden tot minstens 3 maanden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4). Een verminderde respons op gedode vaccins is waarschijnlijk en een dergelijke respons op hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die met een combinatie van azathioprine en corticosteroïden werden behandeld.
Een kleinschalig klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat standaard therapeutische doses azathioprine geen nadelige invloed hebben op de respons op polyvalent pneumokokkenvaccin, zoals vastgesteld werd aan de hand van de gemiddelde concentratie specifieke anti-kapsel-antilichamen.

<u>Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine</u>

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

*Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking* (zie rubriek 4.4)
Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg, zoals penicillamine, te worden vermeden. Er zijn tegenstrijdige klinische meldingen van interacties, resulterend in ernstige hematologische afwijkingen, tussen azathioprine en co-trimoxazol.

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

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

*Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers*
De xanthineoxidase-activiteit wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, waardoor minder biologisch actief 6-thio-inosinezuur in biologisch inactief 6-thio-urinezuur wordt omgezet. Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig met 6-mercaptopurine of azathioprine worden

toegediend, moet de dosis 6-mercaptopurine en azathioprine worden verlaagd tot een kwart van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2). Er zijn fatale gevallen gemeld bij patiënten die gelijktijdig met azathioprine en allopurinol werden behandeld.

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

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

*Methotrexaat*
Methotrexaat (20 mg/m$^2$ oraal) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m$^2$ intraveneus) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Daarom moet, bij een gelijktijdige toediening met een hoge dosis methotrexaat, de dosis worden aangepast om een geschikt aantal witte bloedcellen te behouden.

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

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

Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van azathioprine bij zwangere vrouwen.
Er is substantiële transplacentale en transamniotische passage van azathioprine en zijn metabolieten gevonden van de moeder naar de foetus.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).
Azathioprine mag niet gegeven worden aan patiënten die zwanger zijn of in de nabije toekomst zwanger kunnen worden zonder een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen.
Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie, dienen adequate anticonceptiemaatregelen te worden genomen wanneer een van beide partners azathioprine gebruikt.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vanwege het teratogene potentieel van azathioprine (zie rubriek 5.3) dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen tijdens de behandeling met azathioprine en gedurende 6 maanden na beëindiging van de behandeling.
Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met azathioprine en gedurende 3 maanden na beëindiging van de behandeling.

Zwangerschapscholestase is af en toe gemeld in verband met behandeling met azathioprine. Vroegtijdige diagnose en stopzetting van de behandeling met azathioprine kunnen de impact op de foetus minimaliseren. Er moet echter een zorgvuldige beoordeling van het voordeel voor de moeder en de impact op de foetus worden uitgevoerd, indien zwangerschapscholestase wordt bevestigd.

*Mutageniteit*
In de lymfocyten van nakomelingen van patiënten die werden behandeld met azathioprine zijn chromosoomafwijkingen gezien, die na verloop van tijd verdwenen. Behalve in zeer incidentele gevallen, is bij de nakomelingen van patiënten die met azathioprine werden behandeld geen duidelijke lichamelijke afwijking gebleken.
Het is aangetoond dat azathioprine en langgolvig ultraviolet (UV) licht een synergistisch clastogeen effect hebben bij patiënten die voor diverse aandoeningen met azathioprine worden behandeld (zie rubriek 4.4).

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

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

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

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

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

Vruchtbaarheid
Het specifieke effect van azathioprinetherapie op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

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

Er zijn geen gegevens over een effect van azathioprine op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Een nadelig effect op deze activiteiten kan niet worden voorspeld uit de farmacologie van azathioprine.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Voor dit product bestaat geen moderne klinische documentatie die kan worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Ongewenste effecten kunnen variëren in incidentie afhankelijk van de indicatie. De belangrijkste bijwerkingen omvatten beenmergdepressie, meestal tot expressie gebracht als leukopenie, thrombocytopenie of anemie; virale, schimmel- en bacteriële infecties; levensbedreigende leverschade; overgevoeligheidsreacties, Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm
De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de frequentie:
Zeer vaak ≥ 1/10
Vaak ≥ 1/100, < 1/10
Soms ≥ 1/1.000, < 1/100
Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Zeer zelden < 1/10.000
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| Systeem/orgaanklassen | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Zeer vaak | Virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen. |
| | Soms | Virale, bacteriële en schimmelinfecties bij andere patiëntenpopulaties, bacteriële en virale infecties, infecties geassocieerd met neutropenie |
| | Zeer zelden | Gevallen van PML, geassocieerd met JC-virus, zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4) |
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | Zelden | Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en “in situ”-baarmoederhalskanker, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.4) |
| | Niet bekend | Hepatosplenisch T-cellymfoom (zie rubriek 4.4) |

| | | |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer vaak | Beenmergdepressie, leukopenie |
| | Vaak | Trombocytopenie |
| | Soms | Anemie |
| | Zelden | Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hypoplasie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Overgevoeligheidsreacties |
| | Zeer zelden | Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse |
| Zenuwstelselaandoeningen | Niet bekend | Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES), tremor |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer zelden | Reversible pneumonitis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Misselijkheid |
| | Soms | Pancreatitis |
| | Zeer zelden | Colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten |
| | Niet bekend | Sialoadenitis |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Niet bekend | Pellagra (zie rubriek 4.4) |
| Lever- en galaandoeningen | Soms | Cholestase en zwangerschapscholestase |
| | Zelden | Levensbedreigende leverschade, niet-cirrotische portale hypertensie, porto-sinusoïdale vasculaire ziekte |
| Onderzoeken | Soms | Leverfunctietest abnormaal |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zelden | Alopecia |
| | Niet bekend | Acute febriele neutrofiele dermatose (Sweet syndroom), fotosensitiviteit |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

*Neoplasmen, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)*
Er zijn zeldzame gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom gemeld (sommige in verband met chromosomale afwijkingen).

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*
Gebruik van azathioprine kan gepaard gaan met een dosisafhankelijke, in het algemeen reversibele, vermindering van de functie van het beenmerg. In de meeste gevallen manifesteert deze zich als leukopenie, soms echter ook als anemie en trombocytopenie en zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Dit treedt meestal op bij patiënten die een aanleg hebben voor myelotoxiciteit, zoals patiënten met thiopurinemethyltransferase (TPMT)-deficiëntie en nier- of leverfunctiestoornissen en bij patiënten die gelijktijdig allopurinol gebruiken zonder verlaging van de dosering van azathioprine (zie rubriek 4.2 en 4.5).

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

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

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

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

Andere gemarkeerde onderliggende pathologieën hebben bijgedragen aan de zeer zeldzaam gemelde sterfgevallen.
Na een overgevoeligheidsreactie op azathioprine, dient de noodzaak voor voortgezette toediening zorgvuldig te worden afgewogen op individuele basis.

*Maagdarmstelselaandoeningen*
Sommige patiënten ondervinden misselijkheid wanneer azathioprine voor de eerste keer wordt gegeven. Door de tabletten na de maaltijd in te nemen, lijkt dit te worden verminderd. Toediening van azathioprinetabletten na de maaltijd kan echter de orale absorptie verminderen, daarom moet de therapeutische werkzaamheid na toediening op deze manier worden gemonitord (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).
Ernstige complicaties, waaronder colitis, diverticulitis en darmperforatie, zijn beschreven bij ontvangers van een transplantatie die immunosuppressieve therapie ontvingen. De etiologie is echter niet duidelijk vastgesteld en 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. De mogelijkheid dat exacerbatie van symptomen mogelijk verband houdt met het geneesmiddel, moet in gedachten worden gehouden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

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

*Lever- en galaandoeningen*

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

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

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

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

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: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

## 4.9. Overdosering

Symptomen
De voornaamste tekenen van een overdosering met azathioprine zijn onverklaarde infecties, ulceraties van de keel, blauwe plekken en bloedingen en deze zijn het gevolg van beenmergdepressie, welke pas na 9-14 dagen maximaal kan zijn.
Deze symptomen treden eerder op na chronische overdosering dan na een enkelvoudige acute overdosis. Er is een melding betreffende een patiënt die een enkelvoudige overdosis van 7,5 g azathioprine innam. De acute toxische effecten van deze overdosis waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door een milde leukopenie en milde afwijkingen van de leverfunctie. Het herstel was ongecompliceerd.

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

De verdere behandeling moet op klinische basis plaatsvinden of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, indien beschikbaar.

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

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie en ATC-code: Antineoplastische en immunosuppressieve middelen: L04AX01

Werkingsmechanisme
Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar het werkt als een purineantagonist en vereist opname in de cel en intracellulair anabolisme tot thioguanine-nucleotiden (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metabolieten (bijv. 6-methylmercaptopurineribonucleotiden) remmen *de novo* purinesynthese en interconversies van purine-nucleotiden. De TGN's worden ook geïncorporeerd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Andere potentiële werkingsmechanismen van azathioprine omvatten onder meer het remmen van veel routes in de nucleïnezuurbiosynthese. Hierdoor wordt het op gang brengen en versterken van de immuunrespons voorkomen.
Vanwege deze mechanismen wordt het therapeutisch effect van azathioprine pas zichtbaar na een behandeling van enkele weken of maanden.
De activiteit van het methylnitroimidazol bestanddeel, een metaboliet van azathioprine maar geen 6-MP, is niet duidelijk omschreven. In verscheidene systemen schijnt het echter de activiteit van azathioprine in vergelijking met die van 6-MP te modificeren.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Azathioprine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Hoewel er geen onderzoeken naar voedseleffecten met azathioprine zijn, zijn farmacokinetische studies met 6-mercaptopurine uitgevoerd die relevant zijn voor azathioprine. De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6-mercaptopurine was ongeveer 27% lager na toediening met voedsel en melk in vergelijking met een nacht vasten. 6-mercaptopurine is niet stabiel in melk als gevolg van de aanwezigheid van xanthineoxidase (30% afbraak binnen 30 minuten) (zie rubriek 4.4). Azathioprine kan met voedsel of op een lege maag worden ingenomen, maar patiënten moeten de wijze van toediening standaardiseren. De dosis mag niet worden ingenomen met melk of zuivelproducten (zie rubriek 4.2).

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

Azathioprine wordt voornamelijk uitgescheiden als 6-thiourisch urinezuur in de urine. 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol is ook gedetecteerd in de urine als een klein excretieproduct. Dit zou erop wijzen dat, in plaats van dat azathioprine exclusief gespleten wordt door nucleofiele aanval op de 5-positie van de nitroimidazoolring, 6-mercaptopurine en 1-methyl-4-nitro-5- (S-glutathionyl) imidazool wordt gegenereerd.

Een klein deel van het geneesmiddel kan worden gesplitst tussen het S-atoom en de purine-ring. Slechts een kleine hoeveelheid van de toegediende dosis azathioprine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

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

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

Speciale patiëntenpopulaties

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

*Verminderde nierfunctie*
In onderzoeken met azathioprine zijn geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van 6-MP tussen uremische patiënten en patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Omdat er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij een verminderde nierfunctie, dient te worden overwogen om de dosering te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).
Azathioprine en/of de metabolieten daarvan worden geëlimineerd door hemodialyse, waarbij ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten tijdens een 8 uur durende dialyse worden verwijderd.

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratogeniciteit
Onderzoeken bij zwangere ratten, muizen en konijnen, die azathioprine in doses van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht/dag kregen gedurende de periode van organogenese, hebben een verscheidenheid aan foetale afwijkingen laten zien.
Teratogeniciteit is aangetoond bij konijnen bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Azathioprine was mutageen bij een aantal in vitro en in vivo genotoxiciteitstesten.

In langetermijnstudies naar de carcinogeniteit van azathioprine bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van lyfosarcomen (muizen) en epitheliale tumoren en carcinoma (ratten) waargenomen bij doseringen tot tweemaal de humane therapeutische dosering.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Kern:*
Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Povidon K25
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat.

*Omhulling:*
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Macrogol stearaat 400
Talk.

*Kleurstof:*
Titaniumdioxide (E171).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in polypropyleen-aluminium of PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten:
25 mg: 30, 50 of 100 filmomhulde tabletten.
50 mg: 30, 50, 90 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Er bestaat geen risico bij het verwerken van tabletten met een intacte omhulling. In dat geval zijn er geen extra veiligheidsmaatregelen nodig.

Echter, cytostatica moeten strikt overeenkomstig de handleiding worden verwerkt wanneer verplegend personeel de tabletten in tweeën deelt of vergruist (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Overtollige geneesmiddelen en verontreinigd instrumentarium moeten tijdelijk opgeslagen worden in duidelijk gelabelde vaten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|---|---|
| Azathioprine Sandoz 25, filmomhulde tabletten 25 mg | RVG 27562 |
| Azathioprine Sandoz 50, filmomhulde tabletten 50 mg | RVG 27563 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2007

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 5 februari 2026