

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprin Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg azathioprine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 72,20 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, langwerpige, biconvexe tablet, breukstreep aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses, maar het is niet de bedoeling de tablet te verdelen (zie rubriek 4.2).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azathioprine is geïndiceerd voor gebruik in immunosuppressieve schema's als hulpmiddel bij immunosuppressiva die de hoeksteen van de behandeling vormen (basisimmunosuppressie).

Azathioprine is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere immunosuppressiva voor de profylaxe van afstoting van het transplantaat bij patiënten die een allogeen nier-, lever-, hart-, long- of pancreastransplantaat krijgen.

Azathioprine wordt gebruikt als immunosuppressieve antimetabooliet, alleen of, vaker, in combinatie met andere geneesmiddelen (gewoonlijk corticosteroiden) en/of procedures die invloed hebben op de immuunrespons. Het therapeutische effect wordt pas duidelijk na weken of maanden en kan een steroïdsparend effect omvatten, waardoor de toxiciteit die gepaard gaat met een hoge dosering en langdurig gebruik van corticosteroiden wordt verminderd.

Azathioprine is geïndiceerd voor gebruik alleen of in combinatie met corticosteroiden en/of andere geneesmiddelen en procedures in ernstige gevallen van de volgende ziekten, bij patiënten die steroïden niet verdragen of die afhankelijk zijn van steroïden en bij wie de therapeutische respons onvoldoende is ondanks een behandeling met hoge doseringen van steroïden:

- ernstige actieve reumatoïde artritis die niet onder controle kan worden gehouden met minder toxische middelen (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD's)
- ernstige of matig ernstige inflammatoire darmaandoening (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa)
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis en polymyositis

- auto-immune chronische actieve hepatitis
- polyarteriitis nodosa
- auto-immune hemolytische anemie
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Transplantatie - volwassenen:

Afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve schema kan de eerste dag van de behandeling een dosis van maximaal 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden gegeven. De onderhoudsdosis kan variëren van 1-4 mg/kg lichaamsgewicht/dag en dient te worden aangepast aan de klinische behoefte en de hematologische tolerantie.

Er zijn aanwijzingen dat een behandeling met Azathioprin Sandoz voor onbepaalde tijd moet worden voortgezet, ook als maar lage doseringen noodzakelijk zijn, gezien het risico op afstoting van het transplantaat.

Andere aandoeningen - volwassenen:

De startdosis bedraagt over het algemeen 1-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag en dient te worden aangepast aan de hand van de klinische respons (die soms pas na weken of maanden wordt waargenomen) en de hematologische tolerantie.

Als er een duidelijke therapeutische respons is, moet worden overwogen de onderhoudsdosering te verlagen tot de laagste dosis waarmee de respons kan worden gehandhaafd. Als de toestand van de patiënt niet verbetert binnen drie tot zes maanden, moet worden overwogen het geneesmiddel stop te zetten.

De vereiste onderhoudsdosis kan variëren van minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht/dag afhankelijk van de klinische aandoening die wordt behandeld en de individuele respons van de patiënt, waaronder de hematologische tolerantie.

Voor patiënten met IBD dient echter een minimale behandelperiode van ten minste twaalf maanden te worden overwogen en een respons op de behandeling kan klinisch pas zichtbaar worden na een behandelperiode van drie tot vier maanden.

De dosering bij de behandeling van chronische actieve hepatitis bedraagt gewoonlijk 1,0 tot 1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie:

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

Pediatrie patiënten:

Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van azathioprine aan te bevelen voor de behandeling van juveniele chronische artritis, systemische lupus erythematosus, dermatomyositis en polyarteriitis nodosa.

Wat de andere indicaties betreft, wordt bij kinderen en adolescenten dezelfde dosering gegeven als bij volwassenen.

Kinderen met overgewicht:

Kinderen die te veel wegen, hebben misschien de hogere aanbevolen doseringen nodig en daarom wordt een nauwgezette monitoring van de respons op de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Ouderen:

Er is geen specifieke informatie over hoe ouderen azathioprine verdragen. Het is raadzaam om de nier- en de leverfunctie te volgen en de dosering te verlagen in geval van verminderde nier- of leverfunctie (voor controle van het bloedbeeld zie rubriek 4.4).

Geneesmiddeleninteracties

Als allopurinol, oxipurinol of thiopurinol samen met azathioprine worden gebruikt, moet de dosering van azathioprine worden verlaagd tot een kwart van de oorspronkelijke dosering (zie rubriek 4.5).

Het kan weken tot maanden duren voordat een therapeutisch effect wordt gezien.

Het geneesmiddel mag gedurende lange tijd worden gebruikt, tenzij de patiënt het product niet verdraagt.

De stopzetting van azathioprine moet altijd geleidelijk gebeuren en onder nauwgezette controle.

Halvering van de tabletten moet worden vermeden. Als halvering van de tabletten noodzakelijk is, moeten contaminatie van de huid en inhalatie van deeltjes van de tablet worden vermeden (zie rubrieken 4.4 en 6.6).

Indien nodig moeten voor een geschikte langdurige behandeling andere geneesmiddelen met lagere sterktes, worden gebruikt.

TPMT-deficiënte patiënten

Patiënten met een erfelijke thiopurine-S-methyltransferasedeficiëntie (TPMT-deficiëntie) (weinig of geen TPMT-activiteit) lopen meer kans op ernstige azathioprinetoxiciteit bij gebruik van de klassieke doseringen van azathioprine en bij die patiënten moet de dosering over het algemeen sterk worden verlaagd. De optimale startdosering bij patiënten met een homozygote TPMT-deficiëntie werd niet vastgesteld (zie rubriek 4.4: Monitoring en rubriek 5.2).

De meeste patiënten met een heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doseringen van azathioprine verdragen, maar bij sommige moet de dosering worden verlaagd. Er bestaan genotypische en fenotypische tests van TPMT (zie rubriek 4.4: Monitoring en rubriek 5.2).

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door 6-mercaptopurine (zie 4.4). Voor deze patiënten is doorgaans een dosisvermindering nodig, met name voor patiënten die homozygoot voor de NUDT15-variant zijn (zie 4.4). Genotypisch testen op NUDT15-varianten kan worden overwogen alvorens therapie met 6-mercaptopurine aan te vangen. Nauwlettend controleren van het bloedbeeld is in elk geval noodzakelijk.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet moet worden ingenomen met ten minste één glas vloeistof (200 ml).

De tabletten dienen ten minste 1 uur vóór of 3 uur na voedsel of melk te worden ingenomen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetiek: Absorptie).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof azathioprine, 6-mercaptopurine (metabool van azathioprine) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige infecties
- Sterk verstoorde functie van de lever of het beenmerg
- Pancreatitis
- Een levend vaccin, vooral 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Immunisatie met een levend vaccin kan een infectie veroorzaken bij immunogecompromitteerde gastheren. Men beveelt daarom aan dat patiënten geen levende vaccins krijgen tot minstens 3 maanden na het einde van hun behandeling met azathioprine (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van ribavirine en azathioprine wordt niet aangeraden. Ribavirine kan de werkzaamheid van azathioprine verminderen en de toxiciteit ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

Monitoring

Het gebruik van azathioprine filmomhulde tabletten kan gevaren inhouden; het mag enkel worden voorgeschreven als de patiënt adequaat kan worden gecontroleerd op toxische effecten gedurende de hele duur van de behandeling.

De hematologische respons moet bijzonder zorgvuldig worden gevolgd en de onderhoudsdosering moet worden verlaagd tot de laagste dosering die nodig is voor een klinische respons.

Het wordt aangeraden om de eerste 8 weken van de behandeling het aantal bloedcellen met inbegrip van bloedplaatjes eenmaal per week of vaker te tellen:

- bij gebruik van hoge doseringen
- bij ouderen
- als de nierfunctie verminderd is
- als de leverfunctie licht tot matig verstoord is
- als de beenmergfunctie licht tot matig verstoord is en
- bij patiënten met hypersplenisme.

De frequentie van telling van het aantal bloedcellen kan later in de behandeling worden verlaagd, maar toch wordt aangeraden om het aantal bloedcellen maandelijks opnieuw te controleren of toch minstens om de 3 maanden.

Bij de eerste tekenen van een abnormale daling van het aantal bloedcellen moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet omdat de leukocyten en de plaatjes nog kunnen blijven dalen na stopzetting van de behandeling.

Patiënten die azathioprine krijgen, moeten geïnformeerd worden om keelulcera, koorts en tekenen van infecties, onverwachte ecchymosen, bloeding of andere tekenen van beenmergsuppressie onmiddellijk te melden. De beenmergdepressie is reversibel als azathioprine snel genoeg wordt stopgezet.

Azathioprine is hepatotoxisch en de leverfunctietests moeten tijdens de behandeling routinegewijs worden gecontroleerd. Een frequentere monitoring kan raadzaam zijn bij patiënten met een voorafbestaande leverziekte of patiënten die andere potentieel hepatotoxische geneesmiddelen krijgen. 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. Nauwgezette monitoring van de bloedcellen is vereist bij gelijktijdige toediening van azathioprine met

- allopurinol, oxipurinol of thiopurinol (zie rubriek 4.2 en 4.5)
- aminosalicylaatderivaten, bv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine (zie rubriek 4.5)
- ACE-inhibitoren, cimetidine of indomethacine (zie rubriek 4.5)
- cytostatica/myelosuppressieve geneesmiddelen (zie rubriek 4.5)

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

Er zijn mensen (ongeveer 10% van de patiënten) met een erfelijk tekort van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT), die ongewoon gevoelig kunnen zijn voor het beenmergonderdrukkende effect van azathioprine en die snel een beenmergdepressie kunnen ontwikkelen na het starten van een behandeling met azathioprine. Dat probleem kan nog toenemen bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine en sulfasalazine. Er is ook gerapporteerd dat een verminderde activiteit van TPMT het risico op secundaire leukemie en myelodysplasie verhoogt bij patiënten die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) krijgen in combinatie met andere cytostatica (zie rubriek 4.8). Sommige laboratoria bieden aan om te testen op TPMT-deficiëntie, maar met die tests kunnen niet alle patiënten worden opgespoord die risico lopen op ernstige toxiciteit. Daarom moet het aantal bloedcellen nog altijd nauwgezet worden gevolgd.

De dosering van azathioprine moet misschien worden verlaagd als dit geneesmiddel wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen waarvan de primaire of secundaire toxiciteit bestaat uit onderdrukking van het beenmerg (zie rubriek 4.5, Cytostatica/geneesmiddelen die het beenmerg onderdrukken).

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.

Nier- en/of leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van azathioprine aan patiënten met nierinsufficiëntie en/of leverinsufficiëntie.

Een verlaging van de dosis dient bij deze patiënten te worden overwogen en de hematologische respons dient nauwgezet te worden gemonitord (zie rubriek 4.2).

Lesch-nyhansyndroom

Er zijn beperkte aanwijzingen dat azathioprine niet voordelig is voor patiënten met hypoxanthineguaninesyltransferasedeficiëntie (Lesch-Nyhansyndroom). Gezien het abnormale metabolisme bij die patiënten is het niet verstandig een behandeling met azathioprine bij die patiënten aan te bevelen.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Er zijn chromosomale afwijkingen aangetoond zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke patiënten die werden behandeld met azathioprine. Het is moeilijk de rol van azathioprine bij de ontwikkeling van die afwijkingen te evalueren.

Chromosomale afwijkingen, die mettertijd verdwijnen, zijn aangetoond in de lymfocyten van het nageslacht van patiënten die werden behandeld met azathioprine. Behalve in uiterst zeldzame gevallen werden er geen duidelijke fysieke afwijkingen waargenomen bij de nakomelingen van patiënten die werden behandeld met azathioprine. Azathioprine en langegolfultraviolet licht hebben een synergetisch clastogeen effect bij patiënten die voor allerhande aandoeningen worden behandeld met azathioprine.

Carcinogeniciteit (zie ook rubriek 4.8)

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en 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 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 gebruikte immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Zoals gebruikelijk is bij patiënten met een hoger risico op huidkanker, moet blootstelling aan zonlicht en UV-licht worden beperkt en moeten de patiënten beschermende kledij dragen en een zonnecrème met een hoge beschermingsfactor gebruiken.

Er zijn meldingen van hepatosplenisch T-cellymfoom wanneer azathioprine alleen of in combinatie met anti-TNF-middelen of andere immunosuppressiva wordt gebruikt. Hoewel de meeste gemelde gevallen bij de IBD-populatie voorkwamen, zijn er ook gevallen gemeld 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

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

Herpes-varicella-zostervirusinfectie (zie ook rubriek 4.8)

Een infectie met het herpes-varicella-zostervirus (VZV; waterpokken en herpes zoster) kan ernstig worden tijdens toediening van immunosuppressiva. Voorzichtigheid is geboden vooral bij het volgende:

Voor de toediening van immunosuppressiva te starten, moet de voorschrijvende arts controleren of de patiënt een voorgeschiedenis van VZV heeft.

Serologisch onderzoek kan nuttig zijn om een vroegere blootstelling op te sporen. Patiënten die geen geschiedenis van blootstelling hebben, moeten contact met individuen met waterpokken of herpes zoster vermijden.

Als de patiënt is blootgesteld aan VZV, is bijzondere voorzichtigheid geboden om te vermijden dat de patiënten waterpokken of herpes zoster zouden ontwikkelen en kan passieve immunisatie met varicella-zosterimmunoglobuline (VZIG) worden overwogen.

Als de patiënt geïnfecteerd is met VZV, moeten geschikte maatregelen worden genomen zoals antivirale behandeling en ondersteunende zorg.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML, een opportunistische infectie veroorzaakt door het JC-virus, werd gerapporteerd bij patiënten die azathioprine kregen samen met andere immunosuppressiva. De immunosuppressieve behandeling moet worden stopgezet bij de eerste tekenen of symptomen die wijzen op PML en er moet een geschikte evaluatie worden uitgevoerd om een diagnose te stellen (zie rubriek 4.8).

Xanthineoxidaseremmers

Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol samen met azathioprine wordt toegediend, moet de dosis azathioprine verminderd worden tot een kwart van de oorspronkelijke dosis (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Hepatitis B (zie rubriek 4.8)

Hepatitis B-dragers (gedefinieerd als patiënten die positief zijn voor het hepatitis B oppervlakteantigeen [HBsAg] voor meer dan zes maanden), of patiënten met gedocumenteerde eerdere HBV-infectie die immunosuppressiva krijgen, lopen risico op heractivering van HBV-replicatie, met asymptomatische toenames in de serumspiegels van HBV-DNA en ALT. Plaatselijke richtlijnen kunnen in overweging worden genomen, waaronder profylactische behandeling met orale anti-HBV-middelen.

Neuromusculaire agentia

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

Lactose

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

Azathioprin Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins

De immunosuppressieve werking van azathioprine zou kunnen resulteren in een atypische of mogelijke schadelijke respons op levende vaccins. Men beveelt daarom aan dat patiënten geen levende vaccins krijgen tot minstens 3 maanden na het einde van hun behandeling met azathioprine (zie rubriek 4.4).

De respons op gedode vaccins zal waarschijnlijk zwakker zijn. Dergelijke zwakkere respons op het hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met een combinatie van azathioprine en corticosteroiden.

Een kleine klinische studie heeft aangetoond dat standaard therapeutische doses van azathioprine geen nadelige invloed hebben op de respons op het polyvalente pneumokokkenvaccin, zoals beoordeeld op basis van de gemiddelde concentratie van specifieke anticapsulaire antilichamen.

Effect van concomiterende geneesmiddelen op azathioprine

Ribavirine

Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat leidt tot een lagere productie van de actieve 6-thioguaninenucleotiden. Ernstige beenmergdepressie werd gerapporteerd na concomiterende toediening van azathioprine en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Cytostatica/geneesmiddelen die het beenmerg onderdrukken (zie rubriek 4.4)

Waar mogelijk moet concomiterende toediening van cytostatica of andere geneesmiddelen die het beenmerg onderdrukken, zoals penicillamine worden vermeden. Dit geldt ook voor beenmergonderdrukkende therapieën die pas kort voor aanvang van de behandeling met azathioprine zijn afgerond. Er zijn tegenstrijdige klinische rapporten van interacties tussen azathioprine en cotrimoxazol die resulteerden in ernstige hematologische afwijkingen.

Er zijn gevallen gerapporteerd die erop wijzen dat hematologische afwijkingen zouden kunnen

optreden bij concomiterende toediening van azathioprine en ACE-remmers.

Er wordt beweerd dat cimetidine en indomethacine beenmergonderdrukkende effecten hebben die zouden kunnen toenemen door concomiterende toediening van azathioprine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De xanthineoxidaseactiviteit wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol. Dat resulteert in een geringere omzetting van biologisch actief 6-thio-inosinezuur in biologisch inactief 6-thio-urinezuur.

Als allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol samen met 6-mercaptopurine of azathioprine worden toegediend, moet de dosering van 6-mercaptopurine en azathioprine worden verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosering (zie rubriek 4.2).

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

Aminosalicylaal

Er zijn in-vitro- en in-vivoaanwijzingen dat aminosalicylaalderivaten (bv. olsalazine, mesalazine en sulfasalazine) het enzym TPMT remmen. Daarom moet lagere dosering azathioprine worden overwogen bij concomiterende toediening met aminosalicylaalderivaten (zie ook rubriek 4.4).

Methotrexaat

Methotrexaat (20 mg/m² per os) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69 en 93%. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van azathioprine en methotrexaat in hoge dosering de dosis worden aangepast om het aantal witte bloedcellen op peil te houden.

Andere immunosuppressiva

Er moet rekening gehouden worden met een hoger risico op een verhoogd immunosuppressief effect wanneer azathioprine wordt gecombineerd met andere immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus.

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 infliximab-infusie, die na 3 maanden weer terugkeerden naar eerdere niveaus.

Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen

Anticoagulantia

Remming van het antistollingseffect van warfarine en fenprocoumon werd gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met azathioprine; daarom kunnen hogere doseringen van het anticoagulans vereist zijn. Het wordt aanbevolen de stollingstests nauwgezet te volgen bij gelijktijdige toediening van anticoagulantia en azathioprine.

Neuromusculaire agentia

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Dierstudies hebben misvormingen door azathioprine onthuld. In embryotoxiciteitsstudies heeft azathioprine teratogene of embryolethale effecten aangetoond in verschillende diersoorten (zie rubriek 5.3). Azathioprine en zijn metabolieten worden in belangrijke mate van de moeder naar de foetus overgedragen via de placenta en het vruchtwater. Azathioprine mag niet worden gegeven aan patiënten die zwanger zijn of waarschijnlijk in de nabije toekomst zwanger zullen worden, zonder zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding.

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

Leukopenie en/of trombopenie zijn gerapporteerd bij een aantal pasgeborenen van wie de moeders azathioprine hadden gekregen tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap verdient het aanbeveling om de bloedwaarden van de moeder strikter te controleren en de dosis te verlagen in geval van leukopenie.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Mannen wordt aanbevolen effectieve contraceptieve maatregelen te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met azathioprine en gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

Dat geldt ook voor patiënten die minder vruchtbaar zijn door chronische uremie. De vruchtbaarheid wordt gewoonlijk immers weer normaal na transplantatie.

Azathioprine heeft invloed op de doeltreffendheid van het spiraalpje. Daarom wordt aanbevolen andere of aanvullende contraceptieve maatregelen te nemen.

Na blootstelling *in utero* aan azathioprine in combinatie met prednisone werd een tijdelijke verminderde functie van het immuunsysteem waargenomen. Intra-uteriene groeiachterstand en vroeggeboorte zijn gerapporteerd bij behandeling met azathioprine plus prednisolon. De langetermijngevolgen van deze eigenschappen van azathioprine zijn niet bekend, maar veel kinderen die *in utero* aan de stof werden blootgesteld, hebben nu de leeftijd van tien jaar bereikt zonder dat er problemen zijn gerapporteerd.

Borstvoeding

6-mercaptopurine, de actieve metaboliet van azathioprine, is aangetroffen in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die met azathioprine werden behandeld. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen geen azathioprine innemen (zie rubriek 4.3).

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

Er zijn geen gegevens over het effect van azathioprine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Op grond van de farmacologie van dit geneesmiddel kan een schadelijk effect op die activiteiten niet worden voorspeld.

4.8 Bijwerkingen

Naar verwachting zal ongeveer 15% van de patiënten bijwerkingen vertonen. Het type, de frequentie en de ernst van de bijwerkingen kunnen afhangen van de dosis van azathioprine, de duur van de behandeling, de onderliggende ziekte van de patiënt en gelijktijdige behandelingen.

De belangrijkste bijwerking van azathioprine is een dosisgebonden, doorgaans reversibele depressie van de beenmergfunctie in de vorm van leukopenie, trombocytopenie en anemie. Leukopenie kan optreden bij meer dan 50% van alle patiënten die worden behandeld met een conventionele dosering van azathioprine.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt geclassificeerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: Virale, fungus- en bacteriële infecties bij patiënten met een transplantaat die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressiva.

Soms: Virale, fungus- en bacteriële infecties in andere patiëntenpopulaties.

Patiënten die enkel azathioprine kregen of in combinatie met andere immunosuppressiva, in het bijzonder corticosteroiden, vertoonden een verhoogde vatbaarheid voor virale, fungus- en bacteriële infecties met inbegrip van ernstige of atypische infectie met VZV, het herpes-varicella-zostervirus en andere infectieuze agentia (zie ook 4.4).

Zeer zelden: Er zijn gevallen van met JC-virus samenhangende PML gerapporteerd na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressiva (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 myelodysplasie (zie ook rubriek 4.4).

Het risico op ontwikkeling van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere kankergezwellen, met name huidkanker (melanoom en non-melanoom), sarcoom (Kaposi- en non-Kaposi-sarcoom) en 'in situ'-baarmoederhalskanker, is verhoogd bij patiënten die immunosuppressiva krijgen, vooral bij patiënten met een transplantaat die een agressieve behandeling krijgen, en een dergelijke behandeling moet worden voortgezet in de laagst doeltreffende dosering. Het hogere risico op ontwikkeling van een non-Hodgkinlymfoom bij immunogedeprimeerde patiënten met reumatoïde artritis in vergelijking met de algemene bevolking blijkt minstens ten dele gerelateerd te zijn aan de ziekte zelf.

Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van acute myeloïde leukemie en myelodysplasie (soms in combinatie met chromosomale afwijkingen).

Zeer zelden: Hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met IBD die azathioprine in combinatie met anti-TNF-middelen innemen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Onderdrukking van de beenmergfunctie; leukopenie.

Vaak: Trombopenie.

Soms: Anemie.
Zelden: Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hypoplasie.

Azathioprine kan een dosisgebonden, doorgaans reversibele onderdrukking van de beenmergfunctie veroorzaken, meestal in de vorm van leukopenie, maar soms ook als anemie en trombopenie en zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Die treden vooral op bij patiënten die aanleg hebben voor beenmergtoxiciteit, zoals patiënten met TPMT-deficiëntie en nier- of leverinsufficiëntie en bij patiënten die de dosering van azathioprine niet verlagen als ze tevens een behandeling met allopurinol krijgen.

Een reversibele, dosisgebonden stijging van het gemiddelde celvolume en het hemoglobinegehalte van de rode bloedcellen is beschreven bij de behandeling met azathioprine. Er zijn ook megaloblastische veranderingen van het beenmerg waargenomen, maar ernstige megaloblastische anemie en erytroïde hypoplasie zijn zeldzaam.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoelighedsreacties.
Zeer zelden: Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.

In enkele gevallen zijn meerdere klinische syndromen, die idiosyncratische uitingen lijken te zijn van overgevoeligheid, beschreven na toediening van azathioprine. De klinische tekenen omvatten een algemene malaise, duizeligheid, nausea, braken, diarree, koorts, rigor, exantheem, rash, erythema nodosum, vasculitis, spierpijn, gewrichtspijn, hypotensie, nierdisfunctie, leverdisfunctie en cholestase (zie Lever- en galaandoeningen).

In veel gevallen heeft hernieuwde toediening het verband met azathioprine bevestigd. Onmiddellijke stopzetting van azathioprine en het starten van een circulatoire ondersteuning waar wenselijk, hebben in de meeste gevallen geleid tot herstel.

Een andere, belangrijke onderliggende aandoening heeft bijgedragen tot de zeer zeldzame sterfgevallen die zijn gerapporteerd. Na een overgevoelighedsreactie op azathioprine moet de noodzaak tot verdere toediening van azathioprine zorgvuldig en van patiënt tot patiënt worden overwogen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Reversibele pneumonitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Nausea.
Soms: Pancreatitis.
Zeer zelden: Colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd in de transplantatiepopulatie, ernstige diarree in de populatie met inflammatoire darmaandoeningen.

Een minderheid van de patiënten vertoont nausea bij de eerste inname van azathioprine. Dat wordt blijkbaar verholpen door de tabletten na de maaltijden toe te dienen.

Ernstige complicaties zoals colitis, diverticulitis en darmperforatie zijn beschreven bij patiënten met een transplantaat die een immunosuppressieve behandeling kregen. De etiologie is evenwel nog niet duidelijk en hoge doseringen van corticosteroïden zouden een rol kunnen spelen. Ernstige diarree met een recidief na hernieuwde toediening werd gerapporteerd bij patiënten die azathioprine kregen voor een inflammatoire darmaandoening.

Pancreatitis is gerapporteerd bij een klein percentage van de patiënten die werden behandeld met azathioprine, vooral bij patiënten met een niertransplantaat en patiënten met een inflammatoire darmaandoening. Het is moeilijk om de pancreatitis in verband te brengen met de toediening van één bepaald geneesmiddel, hoewel hernieuwde toediening in sommige gevallen een verband met azathioprine heeft bevestigd.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: Pellagra (zie rubriek 4.4)

Lever- en galaandoeningen

Soms Cholestase, cholestase bij de zwangerschap en verslechtering van de leverfunctietests.

Zelden: Levensbedreigende leverbeschadiging, niet-cirrotische portale hypertensie, porto-sinusoïdale vasculaire ziekte.

Cholestase en verslechtering van de leverfunctie zijn in enkele gevallen gerapporteerd in samenhang met een behandeling met azathioprine en zijn gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling. Dat kan gepaard gaan met symptomen van een overgevoeligheidsreactie (zie Immuunsysteemaandoeningen).

Er is zeldzame, maar levensbedreigende leverschade bij chronische toediening van azathioprine beschreven. Histologische bevindingen zijn dilatatie van de sinusoiden, peliosis hepatis, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. Bij klinisch vermoeden van een veno-occlusieve ziekte moet azathioprine definitief worden stopgezet. In sommige gevallen heeft de stopzetting van azathioprine geleid tot een tijdelijke of blijvende verbetering van de leverhistologie en symptomen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Alopecia

In verschillende gevallen werd haaruitval beschreven bij patiënten die azathioprine en andere immunosuppressiva kregen. In veel gevallen genas het probleem spontaan, ondanks voortzetting van de behandeling. De relatie tussen alopecia en de behandeling met azathioprine is niet duidelijk.

Niet bekend: Acute febrile neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom), lichtgevoeligheidsreactie.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Onverklaarde infectie, ulceratie van de keel, blauwe plekken en bloeding zijn de belangrijkste tekenen van overdosering met azathioprine. Ze zijn het gevolg van onderdrukking van het beenmerg, die maximaal kan zijn na 9 tot 14 dagen. Die tekenen zullen eerder optreden na chronische overdosering dan na één enkele acute overdosering. Er is een geval gerapporteerd van een patiënt die één enkele overdosis van 7,5 g azathioprine had ingenomen. De onmiddellijke toxische effecten van die overdosis waren nausea, braken en diarree, gevolgd door een lichte leukopenie en lichte leverfunctiestoornissen. Het herstel verliep zonder problemen.

Behandeling

Aangezien er geen specifiek antidotum bestaat, moet het aantal bloedcellen nauwgezet worden gevolgd en moeten zo nodig algemene ondersteunende maatregelen met een geschikte bloedtransfusie worden gestart. Actieve maatregelen (zoals het gebruik van actieve kool) zullen misschien niet doeltreffend zijn in geval van een overdosering van azathioprine tenzij de procedure binnen 60 minuten na ingestie wordt gestart. Voorts hangt de behandeling af van de klinische toestand of moet het advies van het nationale antigifcentrum, indien voorhanden, worden gevolgd. Het nut van dialyse bij patiënten die een overdosering van azathioprine hebben ingenomen, is niet bekend, hoewel azathioprine gedeeltelijk wordt uitgedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen en immunosuppressiva; ATC-code: L04AX01

Werkingsmechanisme

Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar werkt als een purineantagonist. Het moet in de cel worden opgenomen en in de cel worden ingebouwd in thioguaninenucleotiden (TGN's) om zijn immunosuppressieve werking te kunnen uitoefenen. De TGN's en andere metabolieten (bv. 6-methylmercaptopurineribonucleotiden) remmen de *de novo* purinesynthese en onderlinge conversie van purinenucleotiden. De TGN's worden ook ingebouwd in nucleïnezuren en dat draagt bij tot de immunosuppressieve effecten van het geneesmiddel. Andere mogelijke mechanismen van azathioprine zijn remming van veel paden in de nucleïnezuurbiosynthese, waardoor de cellen die de immuunrespons bepalen en versterken, zich niet meer kunnen vermenigvuldigen.

Gezien die mechanismen kan het enkele weken of maanden duren voor het therapeutische effect van azathioprine duidelijk wordt.

De activiteit van de methylnitro-imidazolcomponent is niet duidelijk. Maar in verscheidene systemen blijkt het de activiteit van azathioprine te wijzigen in vergelijking met die van 6-MP.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie van azathioprine is niet volledig en variabel. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid (marge) van 6-MP na toediening van 50 mg azathioprine bedraagt 47 % (27-80 %). De mate van absorptie van azathioprine is vergelijkbaar in het maagdarmsstelsel, met inbegrip van de maag, het jejunum en het caecum. De mate van absorptie van 6-MP na toediening van azathioprine is echter variabel en verschilt per absorptieplaats; met de hoogste mate van absorptie in het jejunum, gevolgd door de maag en vervolgens het caecum.

Hoewel er geen enkele studie is uitgevoerd naar de effecten van voedsel op azathioprine, is er wel farmacokinetisch onderzoek gedaan naar 6-MP, wat relevant is voor azathioprine. De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid van 6-MP was ongeveer 26 % lager na consumptie van voedsel en melk vergeleken met op een nuchtere maag. Door de aanwezigheid van xanthine-oxidase is 6-MP niet stabiel in melk (afbraak van 30 % binnen 30 minuten). Azathioprine mag niet binnen 1 uur voor of binnen 3 uur na consumptie van voedsel of melk worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het distributievolume bij steady-state (V_{dss}) van azathioprine is niet bekend. Het gemiddelde (\pm SD) schijnbare V_{dss} van 6-MP bedraagt 0,9 (\pm 0,8) l/kg; al kan deze waarde te laag zijn geschat omdat 6-MP in het lichaam wordt geëlimineerd en niet alleen door de lever.

Na toediening via orale of intraveneuze weg van 6-MP is de concentratie 6-MP in de cerebrospinale vloeistof (CSV) heel gering, zo niet verwaarloosbaar.

Biotransformatie

Azathioprine wordt door glutathion-S-transferase *in vivo* snel afgebroken tot 6-MP en tot een derivaat van methylnitro-imidazole. 6-MP gaat gemakkelijk door de celmembraan heen en wordt grotendeels gemetaboliseerd door een groot aantal opeenvolgende routes tot actieve en inactieve metabolieten, waarbij geen enkel enzym overheerst. Vanwege het complexe metabolisme kunnen niet alle gevallen van gebrek aan werkzaamheid en/of uitgesproken beenmergsuppressie verklaard worden door remming van één enzym. De enzymen die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van 6-MP of de latere metabolieten ervan zijn: het polymorfe enzym thiopurine S-methyltransferase

(TPMT) (zie rubriek 4.4: Aminosalicylaten), xanthine-oxidase (zie rubriek 4.5: Allopurinol/oxypurinol/thiopurinol), inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5: Ribavirine) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, dat de TGN's vormt) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Azathioprine zelf wordt ook gemetaboliseerd door aldehyde-oxydase en wordt dan omgezet in het mogelijk actieve 8-hydroxy-azathioprine. Ook bestaan er meerdere inactieve metabolieten die op andere manier worden gevormd. Er is bewijsmateriaal dat genpolymorfismen die voor verschillende enzymsystemen coderen en betrokken zijn bij het metabolisme van azathioprine ongewenste reacties kunnen voorspellen bij de behandeling met azathioprine.

De Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) activiteit vertoont een omgekeerde correlatie met de van 6-MP afgeleide concentratie van thioguaninenucleotiden in rode bloedcellen. Hogere concentraties van thioguaninenucleotiden resulteren in een sterkere daling van het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Individuen met TPMT-deficiëntie vertonen zeer hoge, cytotoxische concentraties van thioguaninenucleotiden.

Door genotypering kunnen de allelen van een patiënt worden bepaald. 3 allelen - TPMT*2, TPMT*3A en TPMT*3C - zijn goed voor ongeveer 95% van de gevallen van verminderde TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% (1/300) patiënten heeft twee afunctionele allelen van het TPMT-gen (homozygote TPMT-deficiëntie) en weinig of geen aantoonbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één afunctioneel TPMT-allel (heterozygote TPMT-deficiëntie), wat resulteert in een lage of intermediaire TPMT-activiteit, en 90% van de individuen heeft een normale TPMT-activiteit met twee functionele allelen. Er zou ook een groep kunnen zijn (ongeveer 2%) met een zeer hoge TPMT-activiteit. Fenotypering bepaalt de hoeveelheid thiopurinenucleotiden of TPMT-activiteit in rode bloedcellen en kan ook informatie geven (zie rubriek 4.4).

Eliminatie

Na toediening langs orale weg van 100 mg 35S-azathioprine wordt na 24 uur 50 % van de radioactiviteit via de urine uitgescheiden en 12 % in de ontlasting. In de urine bestaat het belangrijkste bestanddeel uit inactief ijzermetabooliet, thiourinezuur. Minder dan 2 % wordt via de urine uitgescheiden in de vorm van azathioprine of 6-MP. Bij gezonde vrijwilligers had azathioprine een hoge extractieverhouding met een totale klaring van boven de 3 l/min. Er zijn geen gegevens beschikbaar over renale klaring of de halfwaardetijd van azathioprine. Renale klaring van 6-MP en de halfwaardetijd ervan bedragen respectievelijk 191 ml/min/m² en 0,9 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Ouderen zijn niet specifiek onderzocht (zie rubriek 4.2).

Kinderen met overgewicht

In een klinische studie die in de VS werd uitgevoerd bij 18 kinderen (in de leeftijd van 3 tot 14 jaar), werden de kinderen gelijkmatig in twee groepen verdeeld naargelang de gewicht-lengteverhouding hoger of lager was dan percentiel 75. Elk kind kreeg een onderhoudsbehandeling met 6-MP en de dosering werd berekend volgens de lichaamsoppervlakte. De gemiddelde AUC (0-∞) van 6-MP in de groep boven percentiel 75 was 2,4-maal lager dan in de groep beneden percentiel 75. Daarom hebben kinderen die te veel wegen misschien de hogere aanbevolen doseringen van azathioprine nodig en dan wordt een nauwgezette monitoring van de respons op de behandeling aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Studies met azathioprine tonen geen verschil in de farmacokinetiek van 6-MP tussen uremische patiënten en patiënten met een niertransplantaat. Aangezien er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij nierinsufficiëntie, moet worden overwogen om de dosering te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2). Azathioprine en/of zijn metabolieten worden geëlimineerd door hemodialyse. Ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten

wordt geëlimineerd tijdens een dialyse van 8 uur.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er werd een studie met azathioprine uitgevoerd in drie groepen patiënten met een niertransplantaat: patiënten zonder leverziekte, patiënten met leverinsufficiëntie (maar geen cirrose) en patiënten met leverinsufficiëntie én cirrose. De studie toonde aan dat de blootstelling aan 6-mercaptopurine 1,6-maal hoger was bij patiënten met leverinsufficiëntie (maar zonder cirrose) en 6-maal hoger bij patiënten met leverinsufficiëntie én cirrose dan bij patiënten zonder leverziekte. Daarom moet worden overwogen om de dosering te verlagen bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven is azathioprine teratogeen en embryotoxisch (afsterven van embryo's) gebleken. De gevoeligheid verschilt naargelang de diersoort. Bij konijnen veroorzaakte een dosis van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht dagelijks van dag 6 tot dag 14 van de dracht afwijkingen van het skelet. Bij muizen en ratten waren doses van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht dagelijks van dag 3 tot dag 12 dodelijk voor embryo's.

Azathioprine was mutageen in een aantal *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstests.

Tijdens langetermijn carcinogeniteitsstudies met azathioprine bij muizen en ratten werd een verhoogde incidentie van lymfosarcomen (muizen) en epitheliale tumoren en carcinomen (ratten) waargenomen bij doseringen die tot tweemaal de therapeutische dosis bij de mens waren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Povidon K25 (E1201)
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat (E572)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol
Talk (E553b)
Macrogol 3350
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een polyethyleen-plastic container met polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootte:
50 en 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het werken met tabletten met een intacte filmomhulling houdt geen gevaar in. In dat geval zijn er geen speciale veiligheidsmaatregelen nodig.

Maar als de tabletten door de verpleegkundigen worden gehalveerd, moeten de instructies die gelden voor cytostatica, strikt worden nageleefd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ongebruikte geneesmiddelen en verontreinigde hulpmiddelen moeten tijdelijk worden bewaard in duidelijk gemarkeerde containers. 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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE383887

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2011

Datum van hernieuwing van de vergunning: 7 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2025