

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azathioprine Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg azathioprine.

Hulpstof(fen) 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.

Witte tot geelwitte filmomhulde tablet, biconvex met een breukstreep aan één kant.

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 Sandoz wordt gebruikt als immunosuppressieve antimetabool, alleen of - vaker - in combinatie met andere geneesmiddelen (gewoonlijk corticosteroiden) en 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 van een hoge dosering en langdurig gebruik van corticosteroiden vermindert.

Azathioprine Sandoz in combinatie met corticosteroiden en/of andere immuunonderdrukkende middelen en procedures is aangewezen voor het verbeteren van de overleving van orgaantransplantaten, zoals niertransplantaten, harttransplantaten en levertransplantaten. Het vermindert ook de corticosteroidenbehoefte bij ontvangers van niertransplantaten.

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

Azathioprine Sandoz alleen of meestal in combinatie met corticosteroiden en/of andere geneesmiddelen en procedures werd gebruikt met klinisch voordeel (hetgeen de vermindering van de dosis van of de stopzetting van corticosteroiden kan inhouden) bij een aantal patiënten die lijden aan het volgende:

- ernstige actieve reumatoïde artritis
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis en polymyositis

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Als de orale route onpraktisch is, mag azathioprine injectie alleen i.v. worden toegediend; die toedieningsweg moet echter worden stopgezet zodra een orale behandeling weer wordt verdragen.

Gespecialiseerde medische literatuur moet worden geraadpleegd voor advies in verband met klinische ervaring in bepaalde situaties.

Populaties

Volwassenen

Transplantaties

Afhankelijk van het toegepaste immunosuppressieve schema kan de eerste dag van de behandeling een dosering gaande tot 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden gegeven hetzij per os hetzij intraveneus.

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

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

Andere indicaties

Over het algemeen bedraagt de startdosering 1-3 mg/kg lichaamsgewicht/dag en die dosering moet binnen die limieten worden aangepast afhankelijk van de klinische respons (die soms pas duidelijk wordt na weken of maanden behandeling) en de hematologische tolerantie.

Als er een duidelijke therapeutische respons is, moet worden overwogen de onderhoudsdosering te verlagen tot de laagste dosis waarmee die respons kan worden gehandhaafd. Als de toestand van de patiënt niet verbetert binnen 3 maanden, moet worden overwogen het geneesmiddel stop te zetten.

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 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, waaronder de hematologische tolerantie.

Pediatrische patiënten

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

Andere indicaties:

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

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).

Oudere populatie

Er is beperkte ervaring met toediening van azathioprine aan oudere patiënten. Hoewel de beschikbare gegevens er niet op wijzen dat de incidentie van bijwerkingen bij oudere patiënten hoger is dan bij andere patiënten die worden behandeld met azathioprine, is het toch raadzaam om de nier- en de leverfunctie te volgen en om een verlaging van de dosering te overwegen in geval van verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

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).

Leverinsufficiëntie

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).

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 is 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).

Interacties met andere geneesmiddelen

Bij concomiterende toediening van xanthineoxidaseremmers zoals allopurinol en azathioprine is het essentieel om slechts 25% van de gebruikelijke dosering van azathioprine te geven omdat allopurinol de snelheid van het katabolisme 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 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 gebruik door de mond.

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 één 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 levend vaccin kan een infectie veroorzaken bij immunogecompromitteerde gastheren. 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 verminderen en de toxiciteit ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

Monitoring

Het gebruik van azathioprine kan gevaren inhouden. Het mag alleen worden voorgeschreven als de patiënt gedurende de hele behandeling goed kan worden gevolgd op toxische effecten.

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 acht weken van de behandeling het aantal bloedcellen met inbegrip van bloedplaatjes te tellen eenmaal per week of vaker als een hoge dosering wordt gebruikt of in geval van een ernstige nier- en/of leverziekte. 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 tekenen van infectie, een onverwachte blauwe plek, bloeding of andere uitingen van beenmergdepressie onmiddellijk 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.

De patiënt moet weten dat hij azathioprine onmiddellijk moet stopzetten bij optreden van geelzucht.

Patiënten met TPMT deficiëntie

Er zijn mensen met een erfelijk tekort van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT), die ongevoelig kunnen zijn voor het beenmergonderdrukkende effect van azathioprine en die snel een beenmergdepressie kunnen ontwikkelen na het starten van een behandeling met Azathioprine Sandoz. Dat probleem kan nog toenemen bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het TPMT remmen, zoals olsalazine, mesalazine en sulfasalazine. Ook werd een mogelijk verband tussen verminderde TPMT-activiteit en secundaire leukemie en myelodysplasie gerapporteerd bij individuen

die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) kregen 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).

Overgevoeligheid

Patiënten waarvan vermoed wordt dat ze eerder een overgevoeligheidsreactie op 6-mercaptopurine hebben gehad, mogen niet worden geadviseerd om de prodrug 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.

Nier- en/of leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van azathioprine aan patiënten met nierinsufficiëntie en/of leverinsufficiëntie. Een verlaging van de aanvangsdosis 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-nyhansyndroom

Er zijn beperkte aanwijzingen dat Azathioprine Sandoz niet goed is voor patiënten met hypoxanthineguaninesyltransferasedeficiëntie (lesch-nyhansyndroom). Gezien het abnormale metabolisme bij die patiënten is het niet verstandig een behandeling met Azathioprine Sandoz bij die patiënten aan te bevelen.

Mutageniciteit

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

Chromosomale afwijkingen, die metertijd 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 (zie rubriek 4.6).

Azathioprine en langegolfultraviolet licht hebben een synergetisch clastogeen effect bij patiënten die voor allerlei aandoeningen worden behandeld met azathioprine.

Carcinogeniteit

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 gegeven immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen.

Patiënten die multipole immunosuppressiva krijgen, lopen een risico op te sterke immunosuppressie. Daarom moeten bij een dergelijke behandeling de laagste efficiënte doseringen worden gegeven.

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 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 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.

Herpes-varicella-zostervirusinfectie (zie 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.

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 veroorzaakt door het JC-virus, is gerapporteerd bij patiënten die azathioprine kregen samen met andere immunosuppressiva. De immunosuppressieve behandeling moet worden stopgezet zodra er tekenen of symptomen van PML verschijnen en er moet een geschikte evaluatie 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-oppervlakteantigeen [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 “blocking” 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.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Lactose:

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voedsel, melk en zuivelproducten

De toediening van azathioprine met 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 die xanthineoxidase bevatten, een enzym dat 6-mercaptopurine metaboliseert en derhalve 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 of mogelijke schadelijke respons op levende vaccins. Daarom wordt aanbevolen 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. Een 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, te oordelen aan de gemiddelde concentratie van specifieke kapselantistoffen.

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 is 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. 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 indometacine beenmergonderdrukkende effecten hebben die zouden kunnen toenemen door concomiterende toediening van azathioprine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

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

Aminosalicylaat

Er zijn in-vitro- en in-vivoaanwijzingen dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine en sulfasalazine) het enzym TPMT remmen. Daarom moet worden overwogen om een lagere dosering van azathioprine voor te schrijven bij concomiterende toediening met aminosalicylaatderivaten (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Metotrexaat (20 mg/m² per os) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en metotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69 en 93%. Bij de gelijktijdige toediening van azathioprine en een sterke dosis methotrexaat moet de dosering dus zodanig worden aangepast dat het leukocytengehalte aanvaardbaar blijft.

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.

Neuromusculaire “blocking” agentia

Er is klinisch bewijs dat azathioprine het effect van niet-depolariserende spierverslapperstegengaat. 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 antistollingseffect van warfarine en acenocoumarol is 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.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van azathioprine door zwangere vrouwen.

Azathioprine en zijn metaboliëten worden in belangrijke mate van de moeder naar de foetus overgedragen via de placenta en het vruchtwater.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

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.

Zoals met alle cytotoxische chemotherapie moeten toereikende contraceptieve voorzorgen worden genomen als een van de partners azathioprine krijgt.

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 worden 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.

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 zeldzame 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 rapporten van vroeggeboorte en laag geboortegewicht na blootstelling van de moeder aan azathioprine, vooral in combinatie met corticosteroïden. Er zijn ook rapporten van spontane miskraam na blootstelling van de moeder of de vader.

Leukopenie en/of trombocytopenie zijn gerapporteerd bij een aantal pasgeborenen van wie de moeder azathioprine had ingenomen gedurende de zwangerschap. Zorgvuldige hematologische controle gedurende zwangerschap wordt aanbevolen.

Borstvoeding

6-Mercaptopurine wordt aangetroffen in het colostrum en de moedermelk van vrouwen die met azathioprine worden behandeld. 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 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 omdat dit een sterk immunosuppressivum is.

Vruchtbaarheid

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

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 azathioprine kan een schadelijk effect op die activiteiten niet worden voorspeld.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor dit product is er geen moderne klinische documentatie die kan worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te bepalen. De incidentie van bijwerkingen kan verschillen naargelang van de indicatie.

De belangrijkste bijwerkingen omvatten beenmergdepressie, meestal tot expressie gebracht als leukopenie, trombocytopenie of anemie; virale, fungus- en bacteriële infecties; levensbedreigende leverschade; overgevoelighedsreacties, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Voor de frequentieclassificatie werden de volgende conventies gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Lichaamssysteem	Frequentie	Bijwerkingen
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 bij andere patiëntenpopulaties, bacteriële en virusinfecties, infecties gerelateerd aan neutropenie
	Zeer zelden	Er zijn gevallen van met JC-virus samenhangende PML gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressiva (zie rubriek 4.4).
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmata, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (kaposi- en non-kaposisarcomen) en baarmoederhalskanker in situ, acute myeloïde leukemie, myelodysplasie (zie ook rubriek 4.4).
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cellymfoom (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Onderdrukking van de beenmergfunctie; leukopenie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Anemie

	Zelden	Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erythroïde hypoplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Reversibele pneumonitis
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Pancreatitis
	Zeer zelden	Colitis, diverticulitis en darmperforatie gemeld in de populatie met transplantaten, ernstige diarree in de populatie met inflammatoire darmaandoeningen
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholestase
	Zelden	Levensbedreigende leverbeschadiging
Onderzoeken	Soms	Afwijkende leverfunctietest
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Acute febriële neutrofiele dermatose (Sweet-syndroom), fotosensitiviteit

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die azathioprine alleen krijgen of in combinatie met andere immunosuppressiva, vooral corticosteroiden, zijn vatbaarder voor virale, fungus- en bacteriële infecties met inbegrip van ernstige of atypische infectie, en reactivering met VZV, hepatitis B en andere infectieuze agentia (zie rubriek 4.4).

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

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Azathioprine kan een dosisgebonden, doorgaans reversibele onderdrukking van de beenmergfunctie veroorzaken, meestal in de vorm van leukopenie, maar soms ook als anemie en trombocytopenie 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 erythroïde hypoplasie zijn zeldzaam.

Immuunsysteemaandoeningen

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 overgevoeligheidsreactie op azathioprine moet de noodzaak tot verdere toediening van azathioprine zorgvuldig en van patiënt tot patiënt worden overwogen.

Maag-darmstelselaandoeningen

Sommige patiënten vertonen nausea bij de eerste inname van azathioprine. Dat wordt blijkbaar verholpen door de tabletten na de maaltijden toe te dienen. 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 rubriek 4.2, 4.5 en 5.2).

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 is gerapporteerd bij patiënten die Azathioprine Sandoz kregen voor een inflammatoire darmaandoening. Bij de behandeling van dergelijke patiënten moet rekening worden met de mogelijkheid dat de verergering van de symptomen toe te schrijven is aan de medicatie.

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.

Lever- en galaandoeningen

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 zijn zeldzame gevallen van levensbedreigende leverbeschadiging bij chronische toediening van azathioprine beschreven, vooral bij patiënten met een transplantaat. Histologische bevindingen zijn dilatatie van de sinusoiden, peliosis hepatis, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen heeft de stopzetting van azathioprine geleid tot een tijdelijke of blijvende verbetering van de leverhistologie en symptomen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In verschillende gevallen is haaruitval beschreven bij patiënten die azathioprine en andere immunosuppressiva kregen. In veel gevallen genas het probleem spontaan ondanks voortzetting van de behandeling.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9. Overdosering

Symptomen en tekenen

Onverklaarde infectie, ulceratie van de keel, blauwe plekken en bloeding zijn de belangrijkste tekenen van overdosering van 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 antigifcentrum indien voorhanden worden gevolgd.

Het nut van dialyse bij patiënten die een overdosering van Azathioprine Sandoz 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 (bijv. 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 Sandoz duidelijk wordt.

De activiteit van het methylnitro-imidazolresidu, een metaboliet van azathioprine, maar niet van 6-MP, is niet duidelijk gedefinieerd. Maar in verscheidene systemen blijkt het de activiteit van azathioprine te wijzigen in vergelijking met die van 6-MP.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Azathioprine wordt goed geabsorbeerd na orale toediening. Hoewel er geen onderzoeken naar voedsleffecten 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 4.2). 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 [³⁵S]-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 [³⁵S]-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 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).

Speciale patiëntenpopulaties

Pediatrie patiënten - 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-mercaptopurine en de dosering werd berekend volgens de lichaamsoppervlakte. De gemiddelde AUC (0-∞) van 6-mercaptopurine 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

Teratogeniteit

Studies bij drachtige ratten, muizen en konijnen met azathioprine in een dosering van 5-15 mg/kg lichaamsgewicht/dag tijdens de periode van organogenese wijzen op verschillende graden van foetale afwijkingen.

Teratogeniteit was duidelijk bij konijnen bij toediening van 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

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:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon K25

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulling:

Hypromellose

Microkristallijne cellulose

Macrogolstearaat 400

Talk

Kleurstof:

Titaandioxide (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 worden verpakt in polypropyleen-aluminiumblisterverpakkingen of PVC/PVDC-aluminiumblisterverpakkingen in een kartonnen doos.

De verpakking bevat 30, 50, 56, 90 of 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 verdeeld of geplet, 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 gemerkte containers. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Azathioprine Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten (PP/Alu-blisterverpakking): BE242584
Azathioprine Sandoz 50 mg filmomhulde tabletten (PVC/PVDC/Alu-blisterverpakking): BE277751

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 December 2002 (BE242584) / 12 December 2005 (BE277751)

Datum van laatste verlenging: 08 Juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023