

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imuran mitis 25 mg, filmomhulde tabletten

Imuran 50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imuran mitis 25 mg filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat 25 mg azathioprine.

Imuran 50 mg, filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat 50 mg azathioprine.

Hulpstof met bekend effect:

Imuran mitis 25 mg bevat 37 mg lactose monohydraat.

Imuran 50 mg bevat 74 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Imuran wordt gebruikt als immunosuppressivum.
Het wordt alleen toegediend, maar vaker in combinatie met andere geneesmiddelen – hoofdzakelijk glucocorticoïden – en met technieken die de immuunrespons beïnvloeden. Het kan weken of maanden duren alvorens een therapeutisch effect merkbaar wordt. Dit effect omvat ook een steroïdensparend effect met vermindering van de toxiciteit veroorzaakt door een hoge dosis en een langdurig gebruik.
- Imuran, in combinatie met glucocorticoïden en/of met andere immunosuppressiva en technieken die de immuunrespons beïnvloeden, is aangewezen bij de behandeling van patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.
- Men nam klinische resultaten waar die een vermindering of een stopzetting van de behandeling met glucocorticoïden mogelijk maakten bij gebruik van Imuran alleen of vaker in combinatie met glucocorticoïden en/of andere maatregelen, bij bepaalde patiënten met:
 - . ernstige reumatoïde artritis;
 - . lupus erythematodes disseminatus;
 - . dermatomyositis/polymyositis;
 - . auto-immune, chronische, actieve hepatitis
 - . pemphigus vulgaris;
 - . polyarteritis nodosus;
 - . auto-immune hemolytische anemie;
 - . refractaire, chronische, idiopathische trombocytopenische purpura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

IMURAN mag uitsluitend onder toezicht van een gespecialiseerd arts worden gebruikt.

Medische vakliteratuur dient te worden geraadpleegd voor de klinische ervaring met betrekking tot specifieke omstandigheden.

Transplantatie - Volwassenen en kinderen

In functie van het schema, gevolgd voor de immunosuppressieve behandeling, wordt gewoonlijk een startdosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag toegediend langs orale weg. De onderhoudsdosis langs orale weg ligt tussen 1 en 4 mg/kg lichaamsgewicht per dag en wordt aangepast in functie van de klinische noodzaak en van de hematologische tolerantie. Een behandeling met Imuran moet gedurende onbepaalde tijd worden aangehouden, ook als lage doses nodig zijn, omwille van het risico op afstoting.

Andere indicaties - Volwassenen en kinderen

Doorgaans is de startdosis zelden hoger dan 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze dosis kan eventueel worden verminderd in functie van de bekomen klinische respons (eventueel na enkele weken of enkele maanden) en van de hematologische tolerantie.

Als het therapeutisch effect bevestigd is, kan de onderhoudsdosis teruggebracht worden tot een lagere dosis die dat therapeutisch resultaat behoudt. Als na 3 maanden geen verbetering wordt vastgesteld, kan stoppen van de behandeling overwogen worden.

De onderhoudsdosis kan variëren tussen minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag, in functie van het type aandoening en van de respons van de patiënt, inbegrepen de hematologische tolerantie.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen dient dezelfde dosering te worden aangehouden als voor volwassenen.

Kinderen met overgewicht

Voor de behandeling van kinderen met overgewicht moet eventueel een hogere dosering worden voorgeschreven; er dient zorgvuldig te worden gecontroleerd hoe op de behandeling gereageerd wordt (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten

Er zijn geen specifieke gegevens over de tolerantie van Imuran bij bejaarde patiënten. Controle van nier- en leverfuncties wordt aanbevolen. In geval van nier- of leverinsufficiëntie kan de dosering eventueel worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een nier- en leverinsufficiëntie kan de dosering eventueel worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Interacties met andere geneesmiddelen

Bij een gelijktijdige behandeling van azathioprine met xanthineoxidaseremmers, zoals allopurinol, is het beter om maar 25 % van de startdosis azathioprine toe te dienen, omdat allopurinol de katabolismesnelheid van azathioprine vermindert (zie rubriek 4.5).

TPMT-deficiëntie

Patiënten met erfelijke, gehele of gedeeltelijke thiopurine S-methyltransferase (TPMT) lopen met een gebruikelijke dosering een hoger risico op toxiciteit door azathioprine. Meestal moet de dosering bij deze patiënten sterk worden verlaagd. De behandeling wordt gecontra-indiceerd bij patiënten met een gebrekkige TPMT-activiteit, ook al wordt er in bepaalde verslagen melding gemaakt van een succesvolle behandeling van deze patiënten door de standaarddosis met 20 % van het normale niveau te verlagen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

De meeste patiënten met een heterozygote TPMT-deficiëntie verdragen de aanbevolen dosering azathioprine, maar een verlaging van 50-67 % kan bij sommige mensen noodzakelijk zijn. Sommige laboratoria kunnen TPMT genotypische en fenotypische bepalen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Patiënten met NUDT15-variant

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

Wijze van toediening

Voorafgaand aan het werken met of het toedienen van Imuran dienen er voorzorgsmaatregelen te worden getroffen. Zie voor instructies rubriek 6.6.

Filmomhulde tabletten: toegediend langs orale weg.

Imuran-tabletten mogen niet binnen 1 uur voor of binnen 3 uur na consumptie van voedsel of melk worden toegediend (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

In geval van overgevoeligheid voor 6-mercaptopurine zal de arts bedacht zijn op mogelijke overgevoeligheid voor Imuran.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Imuran mag uitsluitend onder toezicht van een gespecialiseerd arts worden gebruikt. Omwille van de toxiciteit van Imuran moet de patiënt tijdens de volledige duur van de behandeling onder toezicht zijn.

Vaccins

Toediening van een levend vaccin kan bij immunogecompromitteerde patiënten infecties veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen dat de patiënt tenminste 3 maanden na beëindiging van de behandeling met azathioprine geen levende vaccins krijgt toegediend (zie rubriek 4.5).

Ribavirine

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

Specifieke voorzorgen bij manipulatie

De filmomhulde tabletten Imuran mogen niet gedeeld worden. Als de film intact is, dient bij manipulatie geen enkele bijkomende voorzorg genomen te worden.

Toezicht

De hematologische respons moet nauwkeurig worden gevolgd en de onderhoudsdosis moet worden teruggebracht tot de minimaal vereiste dosering om klinische respons te behouden.

Tijdens de eerste acht weken van een behandeling met Imuran, zal eenmaal per week een controle van de bloedformule uitgevoerd worden, inbegrepen de trombocyten. In geval van toediening van hogere doses en in geval van nier- of leverinsufficiëntie zal deze controle vaker uitgevoerd worden. Na deze periode kan de controlefrequentie afnemen, maar het is aanbevolen de controle van de bloedformule elke maand of ten minste elke 3 maanden te herhalen.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestaakt bij de eerste tekenen van een abnormale verlaging van het aantal bloedcellen; de daling van het aantal leukocyten en bloedplaatjes kan zich na staking van de behandeling nog voortzetten.

Patiënten onder Imuran moeten hun arts inlichten over elk teken van infectie, hematoom, bloeding of andere tekenen van beenmergdepressie. Als de behandeling met azathioprine tijdig wordt gestaakt, is de beenmergsuppressie reversibel.

Azathioprine is hepatotoxisch: de leverfunctie moet tijdens de behandeling dus regelmatig worden gecontroleerd. Bij patiënten met een leveraandoening of die behandeld worden met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen moet de leverfunctie eventueel vaker worden gecontroleerd. Patiënten moeten erop gewezen worden in geval van icterus de behandeling te staken.

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).

Deficiëntie van thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

Bepaalde personen met een erfelijke deficiëntie van het enzym TPMT (thiopurinemethyltransferase) kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het beenmergonderdrukkend effect van azathioprine en kunnen voorbeschikt zijn voor een snelle beenmergonderdrukking, vanaf het begin van de behandeling met Imuran. Dit probleem kan toenemen bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die TPMT inhiberen, zoals olsalazine, mesalazine of sulfasalazine. Er werd eveneens een mogelijk verband gemeld tussen de verminderde activiteit van het enzym TPMT en leukemie alsook secundaire myelodysplasie bij personen die 6-mercaptopurine (de actieve metaboliet van azathioprine) krijgen in combinatie met andere cytotoxica (zie rubriek 4.8). Bepaalde laboratoria bieden de mogelijkheid de TPMT-deficiëntie te testen, hoewel men heeft aangetoond dat deze testen niet alle patiënten kunnen identificeren die een risico van ernstige toxiciteit lopen. Een nauwgezette opvolging van de bloedformule is bijgevolg aangewezen.

Patiënten met NUDT15-variant

Patiënten met het erfelijke gemuteerde NUDT15-gen lopen een verhoogd risico op ernstige toxiciteit door azathioprine, zoals vroegtijdige leukopenie en alopecia, door conventionele doses van thiopurinetherapie. Zij hebben doorgaans een dosisvermindering nodig, met name de patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15-variant (zie 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.

Mogelijk moet de dosering azathioprine worden verlaagd als dit middel wordt gecombineerd met andere bestanddelen waarvan de primaire of secundaire toxiciteit uit beenmergsuppressie bestaat (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid

Gebruik van azathioprine wordt afgeraden bij patiënten, waarvoor het vermoeden bestaat dat ze een overgevoeligheidsreactie hebben gehad op 6-mercaptopurine en andersom, tenzij uit allergietests niet is gebleken dat de patiënt overgevoelig is voor het geneesmiddel in kwestie en de resultaten voor het andere geneesmiddel negatief zijn.

Nier- en/of leverbeschadiging

Voorzichtigheid is geboden wanneer azathioprine wordt toegediend aan patiënten met een nier- en/of leverbeschadiging. De dosering kan eventueel worden verlaagd en de hematologische respons dient nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.2).

Syndroom van Lesch-Nyhan

Beperkte gegevens duiden erop dat Imuran niet nuttig is bij patiënten met een hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferasetekort (syndroom van Lesch-Nyhan). Omwille van het abnormaal metabolisme bij deze patiënten, is het niet voorzichtig hen Imuran toe te dienen.

Mutageniciteit

Er werden chromosomale afwijkingen aangetoond bij patiënten die met Imuran werden behandeld. De rol van Imuran in het ontstaan van deze anomalieën is moeilijk te beoordelen.

Bij de nakomelingen van patiënten nam men voorbijgaande chromosomale afwijkingen in de lymfocyten waar. Met uitzondering van zeer zeldzame gevallen, werden geen lichamelijke afwijkingen vastgesteld bij deze personen.

Er werd aangetoond dat azathioprine en ultravioletlicht met lange golflengte een synergetisch clastogeen effect hebben bij patiënten die azathioprine innemen voor uiteenlopende aandoeningen.

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

Er zijn gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom tijdens het gebruik van azathioprine gerapporteerd, alleen of in combinatie met TNF-remmers of andere immunosuppressiva. Hoewel de meeste beschreven gevallen zijn voorgekomen bij een populatie met inflammatoire darmaandoeningen, zijn er ook gevallen gemeld buiten deze populatie.

Patiënten onder multiële immunosuppressiva riskeren een te sterke immunosuppressie; dit type behandeling moet dus met de minimale doeltreffende dosis gebeuren.

Zoals dit het geval is voor alle patiënten met een hoger risico op huidkanker, moet de blootstelling aan de zon en aan UV-stralen beperkt worden en patiënten moeten bedekkende kleding dragen en zonnecrème met hoge beschermingsgraad gebruiken. Patiënten dient geadviseerd te worden om contact op te nemen met hun arts als ze nieuwe huidlaesies of veranderingen in bestaand huidlaesies vinden.

Macrofaagactivatiesyndroom

Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) is een bekende, levensbedreigende aandoening die zich kan ontwikkelen bij patiënten met auto-immuunaandoeningen, in het bijzonder met inflammatoire darmziekte ('inflammatory bowel disease' - IBD; niet geregistreerde indicatie), en er zou mogelijk een verhoogde gevoeligheid kunnen zijn voor het ontwikkelen van de aandoening bij het gebruik van mercaptopurine. Als MAS optreedt, of wordt vermoed, dient evaluatie en behandeling zo vroeg mogelijk te worden gestart, en de behandeling met mercaptopurine 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.

Effecten op de fertiliteit

Het specifieke effect van behandeling met azathioprine op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend, maar er zijn gevallen bekend waarbij vaderschap/moederschap na behandeling goed is verlopen. Meerdere studies wijzen erop dat standaarddosering azathioprine geen invloed lijkt te hebben op de mannelijke vruchtbaarheid.

Het gebruik van een spiraaltje (UID) wordt afgeraden vanwege het risico op infectie en een eventueel gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.6).

Infectie met het herpes zostervirus (zie rubriek 4.8)

Bij gebruik van immunosuppressiva kan een infectie met het herpes zostervirus (VZV: varicella en zona) ernstig zijn. Voorzichtigheid is dus geboden:

Voor de toediening van immunosuppressiva, moet de arts de voorgeschiedenis van de patiënt in verband met het VZV-virus nagaan. Een serologische test kan nuttig blijken om een vroegere blootstelling aan het virus te bepalen. Patiënten die nooit eerder in contact kwamen, moeten het contact mijden met personen die een varicella of zona doormaken. Indien de patiënt reeds werd blootgesteld aan het VZV, moeten speciale maatregelen worden getroffen om het ontwikkelen van varicella of zona bij deze patiënten te vermijden en een passieve immunisatie met herpes zoster-immunoglobulines (VZIG) moet overwogen worden.

Als de patiënt besmet raakt met VZV, moeten de nodige maatregelen getroffen worden zoals eventueel een antivirale therapie en aangepaste zorgen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Er zijn gevallen gemeld van PML, een opportunistische infectie gerelateerd aan reactivering van het JC-virus, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met azathioprine en andere immunosuppressiva. De immunosuppressieve behandeling dient bij de eerste tekenen of eerste symptomen die op een PML wijzen, te worden gestaakt. De patiënt moet worden gecontroleerd voor een juiste diagnose (zie rubriek 4.8).

Hepatitis B (zie rubriek 4.8)

Hepatitis B-virusdragers (patiënten die langer dan zes maanden positief zijn voor het hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]) en patiënten met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van een HBV-infectie lopen risico op reactivering van de HBV-replicatie, met asymptomatische verhogingen van het HBV-DNA en de ALT-spiegel in het serum. Houd rekening met lokale aanbevelingen, met name met de profylactische behandeling met orale anti-HBV-medicijnen.

Xanthine-oxydaseremmers

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

Neuromusculaire 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.

Lactose

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vaccins

De immunosuppressieve werking van azathioprine kan een atypische en mogelijk schadelijke reactie op levende vaccins veroorzaken; daarom wordt aanbevolen dat de patiënt minstens 3 maanden na beëindiging van de behandeling met azathioprine geen levende vaccins krijgt toegediend (zie rubriek 4.4).

Een verminderde respons op geïnactiveerde vaccins is waarschijnlijk; er is een dergelijke reactie op een vaccin tegen hepatitis B waargenomen bij patiënten die een combinatie van azathioprine en corticosteroïden krijgen.

Uit een klinische studie bij een klein aantal patiënten blijkt dat de standaard therapeutische dosering azathioprine geen schadelijk effect heeft op het multivalente pneumokokkenvaccin, beoordeeld op basis van de gemiddelde concentratie specifieke anticapsulaire antilichamen.

Effecten van andere geneesmiddelen op azathioprine

Ribavirine

Ribavirine is een IMPDH-remmer (inosine monofosfaat dehydrogenase) en veroorzaakt een verminderde productie van 6-thioguaninenucleotiden. Er is een ernstig geval van beenmergsuppressie gemeld als gevolg van gelijktijdige toediening met azathioprine. Gelijktijdige toediening van azathioprine wordt daarom afgeraden (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 5.2 Farmacodynamische eigenschappen).

Cytostatica en myelosuppressiva (zie rubriek 4.4)

In de mate van het mogelijke zal men de gelijktijdige toediening van cytostatica of geneesmiddelen met een beenmergonderdrukkend effect, zoals bijvoorbeeld penicillamine, vermijden. De klinische verslagen over een interactie tussen Imuran en trimethoprim/sulfamethoxazol met ernstige hematologische afwijkingen, zijn tegenstrijdig.

Sommige gemelde gevallen suggereren dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en azathioprine hematologische afwijkingen kunnen veroorzaken.

Cimetidine en indometacine kunnen myelosuppressieve effecten hebben die door gelijktijdige toediening van azathioprine mogelijk worden versterkt.

Allopurinol, oxypurinol, thiopurinol en andere xanthineoxidaseremmers

De activiteit van xanthine-oxidase wordt geremd door allopurinol, oxypurinol en thiopurinol, wat een vermindering meebrengt van de omzetting van biologisch actief 6-thio-inosinezuur in biologisch inactief 6-thio-urinezuur. De dosis Imuran moet tot één vierde van de aanvangsdosis verminderd worden bij gelijktijdige behandeling met allopurinol, oxypurinol of thiopurinol.

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

Aminosalicylaten

Men toonde *in vitro* aan dat de aminosalicylderivaten (olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het enzym TPMT (thiopurinomethyltransferase) remmen. Ze zullen bijgevolg met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die gelijktijdig een behandeling met Imuran krijgen (zie rubriek 4.4).

Methotrexaat

Toediening van 20 mg/m² methotrexaat langs orale weg en 2 of 5 g/m² methotrexaat langs intraveneuze weg verhoogt de ASC van 6-mercaptopurine respectievelijk met ongeveer 31 %, 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. Bij patiënten die onafgebroken met azathioprine worden behandeld, werd een tijdelijke verhoging van 6-TGN-spiegels (thioguanine nucleotiden, een actief metabolisme van azathioprine) waargenomen en een verlaging van de gemiddelde leukocytentelling tijdens de eerste weken na infusie van infliximab, waarbij na 3 maanden de oorspronkelijke waarden weer worden bereikt.

Neuromusculaire agentia

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

Het effect van azathioprine op andere geneesmiddelen

Anticoagulantia

Er werd een inhibitie gemeld van de anticoagulerende werking van warfarine als dit samen met azathioprine toegediend wordt.

De protrombintijd en het aantal bloedplaatjes moeten regelmatig gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik van Imuran met coumarinederivaten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Imuran door zwangere vrouwen. Chromosoomafwijkingen die na verloop van tijd verdwijnen zijn aan het licht gekomen in lymfocyten bij kinderen die geboren zijn uit patiënten die met Imuran werden behandeld. Behalve in uiterst zeldzame gevallen zijn er geen tekenen van duidelijke fysieke afwijkingen waargenomen bij kinderen die geboren zijn uit patiënten die met Imuran werden behandeld.

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen enkele reproductieve toxiciteit aan het licht gebracht (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Imuran wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Zodra één van de partners Imuran krijgt, moet het gebruik van een geschikt anticonceptiemiddel worden aanbevolen. Het gebruik van een spiraaltje (UID) wordt afgeraden vanwege het risico op infectie en een eventueel gebrek aan werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Er werden gevallen van intra-uteriene groeivertraging, premature geboorte en van laag geboortegewicht gemeld na maternale blootstelling aan azathioprine, in het bijzonder in combinatie met corticosteroiden. Er werden eveneens gevallen van miskraam gemeld na maternale of paternale blootstelling.

Kleine concentraties Imuran en/of zijn metaboliëten werden in het bloed van de foetus en in het amniosvocht gevonden nadat de moeder werd behandeld met azathioprine.

Neonatale leukopenie en/of trombocytopenie werden beschreven bij een zeker aantal pasgeborenen waarvan de moeders azathioprine hadden genomen tijdens hun volledige zwangerschap. Tijdens de zwangerschap is een strikte hematologische opvolging aanbevolen.

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

Borstvoeding

Men vond 6-mercaptopurine in het colostrum en in de moedermelk van met azathioprine behandelde moeders. Men zal borstvoeding tijdens een behandeling met Imuran vermijden.

Vruchtbaarheid

Het specifieke effect van behandeling met azathioprine op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend, maar er zijn gevallen bekend waarbij vaderschap/moederschap na behandeling goed is verlopen. Meerdere studies wijzen erop dat azathioprine met standaarddosering geen invloed lijkt te hebben op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 4.4).

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

Men beschikt niet over gegevens betreffende het effect van azathioprine op de vaardigheid een voertuig te besturen of machines te gebruiken. De farmacologie van het geneesmiddel laat niet toe een negatief effect te voorspellen op deze activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingentabel

Het voorkomen van bijwerkingen kan afhangen van de indicatie.

Volgende conventie moet in acht genomen worden bij de classificatie van bijwerkingen : zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem		Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Transplantatiepatiënten die behandeld worden met Imuran in combinatie met andere immunosuppressiva: Bacteriële, mycotische en virale infecties
	Soms	Overige indicaties: Bacteriële, mycotische en virale infecties
	Zeer zelden	Er zijn gevallen gemeld van PML geassocieerd met de reactivering van het JC-virus na gelijktijdige toediening van azathioprine en andere

		immunosuppressiva (zie rubriek 4.4).
Neoplasmen, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)	Zelden	Neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker... (zie rubriek 4.4).
	Zeer zelden	Hepatosplenisch T-cellymfoom (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, beenmergdepressie
	Vaak	Trombocytopenie
	Soms	Anemie
	Zelden	Agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastaire anemie, erythroïde hypoplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Stevens-johnsonsyndroom en toxische necrose van de epidermis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Pellagra (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	Reversiebele pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Pancreatitis
	Zeer zelden	Colitis, diverticulitis en darmperforaties bij transplantatiepatiënten, ernstige diarree bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen.
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholestase en cholestase bij de zwangerschap
	Zelden	Potentieel fatale leveraandoening
Onderzoeken	Soms	Abnormale laboratoriumwaarden van de leverfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Alopecia
	Niet bekend	Sweetsyndroom (acute febriële neutrofiële dermatosis), lichtgevoeligheidsreacties.

Beschrijving van de genoemde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die behandeld worden met Imuran alleen of in combinatie met andere immunosuppressiva, in het bijzonder met corticosteroiden, zijn gevoeliger voor bacteriële, mycotische en virale infecties, ernstige of atypische infecties met varicella, zona of andere infectieuze agentia inbegrepen (zie rubriek 4.4)

Goedaardige , kwaadaardige of niet gepreciseerde tumoren (met inbegrip van cystes en poliepen)

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. Er waren zeldzame gevallen van myeloïde leukemie en van myelodysplasie (waarvan sommige met chromosomale afwijkingen)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Imuran kan gepaard gaan met een, doorgaans reversiebele, dosisafhankelijke vermindering van de beenmergfunctie, wat zich het vaakst vertaalt in leukopenie maar soms ook in anemie en trombocytopenie en zelden in agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Deze komen vooral voor bij patiënten die voorbeschikt zijn voor myelotoxiciteit, zoals deze met een tekort aan TPMT (thiopurinemethyltransferase) en nier- of leverinsufficiëntie en deze bij wie de dosis Imuran niet verminderd werd bij gelijktijdig gebruik van allopurinol.

Het therapeutisch gebruik van Imuran is gebonden aan een reversiebele, dosisgebonden toename van de gemiddelde celgrootte en van het hemoglobinegehalte van de rode bloedcellen. Er werden megaloblastische wijzigingen van het beenmerg waargenomen, al zijn ernstige megaloblastische anemie en erythrocytaire hypoplasie zeldzaam.

Het niet verlagen van de dosis Imuran in geval van gelijktijdig gebruik met allopurinol, kan een ernstige beenmergonderdrukking en een pancytopenie veroorzaken.

Immuunsysteemaandoeningen

Verskillende klinische syndromen van het type idiosyncrasie werden sporadisch beschreven. Deze omvatten veralgemeende malaise, duizeligheid, nausea, braken, diarree, koorts, rillingen, exantheem, rash, erythema nodosum, vasculitis, myalgie, artralgie, hypotensie, nier- en leverfunctiestoornissen en cholestase (zie "Lever- en galaandoeningen").

In vele gevallen bevestigde het opnieuw instellen van de behandeling het verband met Imuran. In de meeste gevallen zorgden het onmiddellijk stoppen van Imuran en circulatie-ondersteuning voor een herstel.

In de zeer zeldzame gevallen van overlijden was een onderliggende pathologie aanwezig.

Na een overgevoeligheidsreactie moet voor elk individueel geval de noodzaak om de behandeling met Imuran voort te zetten, geëvalueerd worden.

Maagdarmstelselaandoeningen

Enkele patiënten ondervindt nausea vanaf de eerste inname van azathioprine. In geval van orale toediening lijkt misselijkheid te kunnen worden verlicht door de tabletten na de maaltijd in te nemen. Maar door orale toediening van tabletten azathioprine na de maaltijd kan de orale absorptie afnemen en dient er toezicht te worden gehouden op de therapeutische werkzaamheid na orale toediening (zie Klinische farmacologie: absorptie).

Een minderheid van patiënten ondervindt nausea vanaf de eerste inname van azathioprine. Dit kan deels worden voorkomen door de inname van de tabletten na de maaltijd voor te schrijven. Ernstige verwickelingen zoals colitis, diverticulitis en darmperforatie werden beschreven bij transplantatiepatiënten. Deze zouden te wijten zijn aan hoge doses glucocorticoiden eerder dan aan Imuran.

Er werden, bij patiënten die met azathioprine behandeld worden omwille van inflammatoir darmlijden, gevallen van ernstige diarree beschreven, die opnieuw optreden bij het opnieuw toedienen van het geneesmiddel.

Bij behandeling van dit type patiënten mag niet vergeten worden dat de exacerbatie van de symptomen aan het geneesmiddel te wijten kan zijn.

Bij een klein aantal patiënten dat met Imuran behandeld werd, werd pancreatitis beschreven, in het bijzonder bij niertransplantatiepatiënten en bij patiënten met inflammatoir darmlijden. Het is moeilijk het verband te leggen tussen pancreatitis en de toediening van een bepaald geneesmiddel, ofschoon het opnieuw instellen van de behandeling soms het verband met Imuran bevestigde.

Lever- en galaandoeningen

Af en toe werden cholestase en een vermindering van de leverfunctie gemeld in het kader van de behandeling met Imuran. Ze zijn doorgaans reversibel bij stopzetting van de behandeling. Ze kunnen gepaard gaan met symptomen van overgevoeligheidsreactie (zie "Immuunsysteemaandoeningen").

Een zeldzame doch potentieel fatale leveraandoening ging gepaard met de chronische toediening van azathioprine, in het bijzonder bij transplantatiepatiënten. De histologische resultaten omvatten een sinusoïdale dilatatie, leverpeliose, veno-occlusieve aandoening en regeneratieve nodulaire hyperplasie. In bepaalde gevallen bood stopzetting van azathioprine een tijdelijke of blijvende verbetering van de leverhistologie en van de symptomen.

De leverfunctie moet elke twee weken tijdens de eerste vier weken van de behandeling gecontroleerd worden en vervolgens om de maand.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Haaruitval werd beschreven bij patiënten behandeld met Imuran en met andere immunosuppressiva. In talrijke gevallen verdween het fenomeen vanzelf, ondanks voortzetten van de behandeling. Het verband tussen alopecia en behandeling met azathioprine is niet zeker.

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 nationale meldsysteem:

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

Tekenen

De belangrijkste tekenen van overdosering zijn: onverklaarde infectie, keelulcera, hematomen en bloedingen. Deze zijn het gevolg van een beenmergonderdrukking die maximaal kan zijn na 9-14 dagen. Deze tekenen zullen beduidend sneller optreden na een chronische overdosering dan na een acute, geïsoleerde overdosering.

Er werd een geval beschreven van accidentele inname van 7,5 g Imuran in één keer. De acute toxische effecten van deze overdosering waren: nausea, braken, diarree, gevolgd door lichte leukopenie en lichte leverfunctiestoornis. Men beschreef een herstel zonder complicaties.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Actieve maatregelen zoals gebruik van geactiveerde kool kunnen ondoeltreffend blijken als ze niet binnen 60 minuten na de overmatige inname van azathioprine worden uitgevoerd.

Ofschoon azathioprine gedeeltelijk dialyseerbaar is, is het belang van dialyse bij patiënten met overdosis onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica en immunomodulatoren – Immunosuppressiva – Andere immunosuppressiva, ATC-code: L04A X01.

Werkingsmechanisme

Azathioprine is een imidazolderivaat van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief maar fungeert als purine-antagonist en heeft voor immunosuppressie een celopname en een intracellulair anabolisme van thioguaninenucleotiden (TGN) nodig. TGN's en andere metabolieten (bijv. 6-methylmercaptopurine ribonucleotiden) remmen *de novo* de purinesynthese en de omzetting van purine-nucleotiden. TGN's worden eveneens geïntegreerd in de nucleïnezuren wat bijdraagt aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Eventuele andere mechanismen van azathioprine zijn onder andere de remming van verschillende fases van nucleïnezuursynthese.

De werkzaamheid van het deel methyl-nitroimidazool, metaboliet van azathioprine, maar niet van 6-MP, is nog niet duidelijk vastgesteld. In bepaalde stelsels blijkt het de activiteit van azathioprine ten opzichte van 6-mercaptopurine te wijzigen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Resorptie 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 %). Het resorptiegehalte van azathioprine is in het maag-darmstelsel gelijk, met inbegrip van de maag, de dunne darm en het caecum. Het resorptiegehalte van 6-MP na toediening van azathioprine is echter variabel en verschilt per resorptieplaats; de grootste resorptie vindt plaats in de dunne darm, en dan pas in de maag en 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) (zie Farmacodynamische eigenschappen: Metabolisme). 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 (VSS) van azathioprine is niet bekend. Het gemiddelde distributievolume bij steady-state (\pm ET) 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.

Ongeveer 30 % van de azathioprine bindt zich aan eiwitten.

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

De distributie van azathioprine is niet volledig opgehelderd.

Het percentage binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 30 % voor zowel azathioprine als voor 6-mercaptopurine, beide dialyseerbaar. Azathioprine en zijn metabolieten gaan doorheen de placentabarrière.

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 soorten actieve en inactieve metabolieten. 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 MP-6 of de latere metabolieten ervan zijn: het polymorfe enzym thiopurine S-methyltransferase (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Controle op de behandeling en Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie - Aminosalicylaten), xanthine-oxidase (zie rubriek 4.5), inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5) en hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferasete (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaat (GMP), dat de TGN's vormt en inosine trifosfaat pyrofosfatase (ITPase). Azathioprine wordt zelf 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.

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

TPMT-activiteit is omgekeerd evenredig met de concentratie nucleotiden van thioguaninederivaten uit 6-MP van rode bloedcellen, hoge concentraties thioguaninenucleotiden veroorzaken grotere dalingen van het aantal witte bloedcellen en neutrofielen. Patiënten met een TPMT-insufficiëntie ontwikkelen zeer hoge concentraties cytotoxische thioguaninenucleotiden.

Met genotypische tests kan het allelisch model van een patiënt worden bepaald. Momenteel vertegenwoordigen 3 allelen (TPMT*2, TPMT*3A en TPMT*3C) ongeveer 95 % van de mensen met een verminderde TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3 % (1:300) van de patiënten heeft twee niet-functionele allelen (homozygoot) van het gen TPMT en vertonen weinig tot geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10 % van de patiënten heeft één niet-functioneel allel (heterozygoot) wat een matige tot zwakke TPMT-activiteit veroorzaakt en 90 % van de mensen hebben een normale TPMT-activiteit met twee functionele allelen. Mogelijk bestaat er ook een groep van ongeveer 2 % met een erg hoge TPMT-activiteit. Met fenotypische tests kan de mate van activiteit van thiopurinenucleotiden worden bepaald en ook TPMT in rode bloedcellen kan informatie verschaffen (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T) variant

Recente studies duiden erop dat er een sterk verband bestaat tussen de NUDT15-variant NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (ook bekend als NUDT15 R139C [rs116855232]), waarvan men denkt dat het tot een verlies van functie van het NUDT15-enzym leidt, en thiopurine-gemedieerde toxiciteit zoals leukopenie en alopecia. De frequentie van NUDT15 c.415C>T heeft een etnische variabiliteit van 10% bij Oost-Aziaten, 4% bij Hispanics, 0,2% bij Europeanen en 0% bij Afrikanen. Patiënten die homozygoot zijn voor de NUDT15 R139C-variant lopen een zeer groot risico op thiopurine-toxiciteit vergeleken met hen die homozygoot zijn voor het wildtype.

Verlaagde thiopurine-doses voor patiënten die de NUDT15-varianten dragen, kunnen hun risico op toxiciteit verkleinen. Daarom moet voor alle patiënten, inclusief pediatrische patiënten, voorafgaand aan de start van de thiopurine-behandeling genotypische analyse worden uitgevoerd waarmee het NUDT15-genotype wordt bepaald (zie rubriek 4.2). De voorschrijvende arts wordt geadviseerd om te bepalen of verlaging van de dosis noodzakelijk is, op basis van de respons van de patiënt op de behandeling plus diens genetische profiel.

Patiënten met varianten in zowel het NUDT15- als het TPMT-enzym hebben significant minder tolerantie voor thiopurinen dan patiënten met risico-allelen in slechts een van deze twee genen. Het exacte mechanisme van NUDT15-geassocieerde thiopurine-gerelateerde toxiciteit is niet duidelijk.

Eliminatie

Na toediening langs orale weg van 100 mg ³⁵S-azathioprine wordt na 24 uur 50 % van de radioactiviteit via de urine uitgescheiden en na 48 uur 12 % via de ontlasting. In de urine bestaat het belangrijkste bestanddeel uit inactief ijzermetaboliet, 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.

In het colostrum en de moedermelk van vrouwen die met azathioprine zijn behandeld, is mercaptopurine, een metaboliet van azathioprine aangetroffen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Ouderen zijn niet specifiek onderzocht (zie rubriek 4.2).

Kinderen met overgewicht

In een Amerikaanse studie zijn 18 kinderen (tussen de 3 en 14 jaar) verdeeld in twee gelijke groepen: een groep bij wie het lichaamsgewicht in verhouding tot hun lengte in het 75^e percentiel eindigde en een groep waarbij deze verhouding onder het 75^e percentiel viel. Alle kinderen kregen een onderhoudsbehandeling 6-MP waarbij de dosering was berekend aan de hand van hun lichaamsoppervlak. De gemiddelde ASC (0-∞) 6-MP in de groep met een verhouding boven het 75^e percentiel was 2,4 maal lager dan die van de groep met een verhouding onder het 75^e percentiel. Daarom kan het voor kinderen met overgewicht nodig zijn de hoogst voorgeschreven doseringen toe te dienen en wordt er aangeraden de reactie op de behandeling zorgvuldig te controleren (zie Dosering en wijze van toediening).

Nierbeschadiging

Uit geen enkele studie van azathioprine blijkt een verschil in farmacotherapeutische eigenschappen van 6-MP bij uremia-patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Omdat er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij nierbeschadiging, moet een verlaging van de dosering bij deze patiënten worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Azathioprine en/of de metabolieten ervan worden door hemodialyse geëlimineerd, ongeveer 45 % van de radioactieve metabolieten wordt tijdens een dialyse van 8 uur geëlimineerd.

Leverbeschadiging

Er is een studie naar azathioprine uitgevoerd op drie groepen patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan: patiënten zonder leveraandoening, patiënten met een leverbeschadiging maar zonder cirrose, en patiënten met een leverbeschadiging en cirrose. Uit de studie bleek dat blootstelling aan 6-mercaptopurine 1,6 maal hoger was bij patiënten met een leverbeschadiging maar zonder cirrose, en 6 maal hoger bij patiënten met een leverbeschadiging en cirrose, in vergelijking met patiënten zonder leveraandoening. Daarom moet de dosering bij patiënten met een leverbeschadiging eventueel worden verlaagd (zie rubriek 4.2)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reprotoxiciteit

In studies bij zwangere ratten, muizen en konijnen die tijdens de organogenese een dosis van 5 tot 15 mg/kg/dag azathioprine kregen, zijn verschillende mate van foetale afwijkingen ontstaan. Een dosis van 10 mg/kg/dag was bij duidelijk teratogeen bij konijnen.

Mutageniciteit

Azathioprine is mutageen gebleken in meerdere *in vivo*- en *in vitro*-onderzoeken naar genotoxiciteit.

Carcinogeniciteit

Langdurige onderzoeken naar de kankerverwekkendheid van azathioprine hebben een verhoogde incidentie van lymfosaroom en epitheliale tumoren bij respectievelijk muizen en ratten aangetoond, bij doses van tot tweemaal de therapeutische dosis bij mensen, en bij lagere doses bij immuuncompromitteerde muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Imuran mitis 25mg filmomhulde tabletten:

Lactose monohydraat

Maïszetmeel
Gehydrolyseerd zetmeel
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Opadry Orange 06B230003

Imuran 50 mg, filmomhulde tabletten:
Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Gehydrolyseerd zetmeel
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Polyethyleenglycol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Imuran mitis 25 mg filmomhulde tabletten:
100 tabletten in eenheidsblisterverpakking (PVC/aluminium)

Imuran 50 mg filmomhulde tabletten:
100 tabletten in eenheidsblisterverpakking (PVC/aluminium)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Azathioprine-tabletten dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften die van toepassing zijn op de vernietiging van gevaarlijke stoffen.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland

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

Imuran mitis 25 mg filmomhulde tabletten: BE 151636
Imuran 50 mg, filmomhulde tabletten: BE 058177

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Imuran mitis 25 mg filmomhulde tabletten: 10/07/1990
Imuran 50 mg, filmomhulde tabletten: 01/01/1971

Datum van laatste verlenging:
24/03/2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

GOEDKEURINGSDATUM: 10/2023