

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imuran 25 mg, filmomhulde tablet  
Imuran 50 mg, filmomhulde tablet  
Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Imuran 25 mg, filmomhulde tablet: per tablet 25 mg azathioprine.  
Imuran 50 mg, filmomhulde tablet: per tablet 50 mg azathioprine.  
Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie: iedere flacon bevat azathioprienenatrium overeenkomend met 50 mg azathioprine.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Imuran 25 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 37 mg lactose.  
Imuran 50 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 74 mg lactose.  
Imuran 50 mg injectie: Elke flacon bevat natriumhydroxide (E524), overeenkomend met ongeveer 4,5 mg natriumionen (0,2 mEq).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Imuran 25 mg: oranje filmomhulde tablet, rond, biconvex, met code GX EL5.  
Imuran 50 mg: gele filmomhulde tablet, rond, biconvex, met breukstreep en code GX CH1.  
Imuran 50 mg injectie: poeder voor oplossing voor injectie. Het gevriesdroogde poeder is geel tot amber van kleur. Het poeder is bestemd voor de bereiding van een oplossing voor toediening als intraveneuze infusie of injectie.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

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

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

Imuran is met klinisch resultaat (zoals bijv. vermindering of staken van corticosteroiden) als monotherapie, maar vaker in combinatie met corticosteroiden en/of andere geneesmiddelen en maatregelen, toegepast bij een aantal patiënten met de volgende aandoeningen:

- ernstige reumatoïde artritis
- pemphigus vulgaris
- chronische refractaire idiopathische trombocytopenische purpura
- systemische lupus erythematosus
- dermatomyositis
- polymyositis
- polyarteriitis nodosa
- chronisch actieve hepatitis op auto-immuun basis
- hemolytische anemie op auto-immuun basis

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### **Algemeen**

ALLEEN wanneer orale toediening niet gewenst is, mag azathioprine worden toegediend via intraveneuze injectie. Deze toedieningswijze dient echter te worden gestaakt zodra orale toediening weer wordt verdragen.

Het wordt aanbevolen de literatuur te raadplegen als leidraad bij specifieke klinische omstandigheden.

### **Dosering**

#### **Dosering bij transplantatie – volwassenen**

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

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

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

#### **Dosering bij overige toepassingen – volwassenen**

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

Wanneer therapeutisch resultaat is gebleken, moet worden overwogen de onderhoudsdosering te verminderen tot het laagste niveau, dat dit resultaat in stand houdt. Indien binnen 3 maanden geen verbetering optreedt in de toestand van de patiënt moet worden overwogen de behandeling met azathioprine te staken.

Voor patiënten met inflammatoire darmziekten (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) dient echter een minimale behandelperiode van 12 maanden te worden overwogen. Een respons op de behandeling kan klinisch pas zichtbaar worden na een behandelperiode van drie tot vier maanden.

De onderhoudsdosis kan liggen in de orde van grootte van minder dan 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag tot 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag, afhankelijk van de aard van de behandelde aandoening en de respons van de individuele patiënt met inbegrip van de hematologische tolerantie.

## **Pediatrische patiënten**

### Transplantaties

Zie Dosering bij transplantatie – volwassenen.

### Overige toepassingen

Zie Dosering bij overige toepassingen – volwassenen.

### Kinderen met overgewicht

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

## **Dosering bij oudere patiënten**

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

## **Dosering bij verminderde nier- en/of leverfunctie**

Bij patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie dient dosisverlaging te worden overwogen. (Zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2, Verminderde nierfunctie en Verminderde leverfunctie.)

## **Dosering bij interacties met andere geneesmiddelen**

Bij gelijktijdige toediening van xanthineoxidaseremmers, bijvoorbeeld allopurinol, is het van essentieel belang dat de dosis azathioprine wordt verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis, omdat allopurinol de afbraaksnelheid van azathioprine verlaagt. (Zie rubriek 4.5.)

## **Dosering bij patiënten met TPMT-deficiëntie**

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

De meeste patiënten met heterozygote TPMT-deficiëntie kunnen de aanbevolen doses azathioprine verdragen, maar voor sommigen kan dosisverlaging nodig zijn. Genotypische en fenotypische tests voor TPMT zijn beschikbaar. (Zie rubriek 4.4, Controle, en rubriek 5.2.)

## **Wijze van toediening**

### **Imuran injectie**

Imuran injectie dient uitsluitend intraveneus te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Imuran injectie resulteert na reconstitutie volgens voorschrift in een oplossing met een pH van 10-12 met sterk prikkelende eigenschappen.

Bij verdunning volgens voorschrift van de bereide injectie ontstaat een oplossing met een te verwachten pH van 8,0 tot 9,5. Hoe groter de verdunning is, des te lager de pH wordt. (Zie rubriek 6.6.)

Als verdunning niet mogelijk is, moet de gereconstitueerde injectie langzaam over een periode van minstens één minuut intraveneus worden toegediend, onmiddellijk gevolgd door minimaal 50 ml van een van de genoemde aanbevolen infuusvloeistoffen. (Zie rubriek 6.6.)

Zorgvuldigheid moet worden betracht om extravasatie te voorkomen i.v.m. de mogelijkheid van het ontstaan van weefselbeschadiging. Als dit onverhoopt toch is gebeurd, moet de toediening van de injectie of het infuus onmiddellijk worden gestaakt en moet adequate lokale therapie worden toegepast.

### **4.3 Contra-indicaties**

Imuran tabletten en injectie zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij overgevoeligheid voor 6-mercaptopurine is waakzaamheid geboden met het oog op waarschijnlijke overgevoeligheid voor azathioprine.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

### **Controle**

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

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

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

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

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

Azathioprine is hepatotoxisch en tijdens de behandeling dienen routinematig leverfunctietests te worden uitgevoerd. Het kan aan te raden zijn om de leverfunctie vaker te controleren in geval van vooraf bestaande leverziekte of wanneer de patiënt andere potentieel hepatotoxische therapie krijgt.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om onmiddellijk te stoppen met azathioprine wanneer geelzucht blijkt op te treden.

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

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

### **Overgevoelighedsreacties**

Met azathioprine worden sommige bijwerkingen in verband gebracht, zoals gastro-intestinale stoornissen, reversibele alopecia en symptomen als rash, spier- en gewrichtspijn, koorts, rillingen, pneumonitis, pancreatitis, tachycardie, nierfunctiestoornis en hypotensie. Sommige van bovenstaande bijwerkingen kunnen een uiting zijn van een overgevoelighedsreactie. Zeer zelden (< 1/10.000) zijn het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gemeld.

In veel gevallen heeft een nieuwe blootstelling een verband met azathioprine bevestigd.

Onmiddellijk staken van azathioprine en - waar nodig - maatregelen ter ondersteuning van de circulatie hebben in de meeste gevallen geleid tot herstel. Andere opvallende onderliggende pathologie heeft bijgedragen tot de zeer zeldzame sterfgevallen.

Na een overgevoelighedsreactie op azathioprine dient de noodzaak tot voortzetting van de toepassing ervan zorgvuldig op een individuele basis te worden vastgesteld.

### **Verminderde nier- en/of leverfunctie**

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

### **Lesch-Nyhan syndroom**

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

### **Lever- en galaandoeningen**

Zeldzame, maar levensbedreigende leverschade bij chronische toediening van azathioprine is beschreven, in het bijzonder bij transplantatiepatiënten. De histologische bevindingen waren o.a. sinusdilatie, hepatische purpura, veno-occlusieve ziekte en nodulaire regeneratieve hyperplasie. In sommige gevallen heeft staken van azathioprine geleid tot hetzij een tijdelijke, hetzij een permanente verbetering van de leverhistologie en de symptomen.

**Mutageniteit**

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

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

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

**Carcinogeniteit** (zie ook rubriek 4.8)

Patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van non-Hodgkin-lymfomen of andere maligniteiten, met name huidtumoren (squameuscel- en basaalcelcarcinomen), sarcomen (waaronder Kaposi's sarcomen) en cervixcarcinoom stadium 0. Het risico lijkt meer verband te houden met de intensiteit en de duur van de immunosuppressie, dan met het gebruik van een specifieke stof. Er zijn berichten dat een vermindering of het staken van de immunosuppressie een gedeeltelijke of gehele regressie van de non-Hodgkin-lymfomen en Kaposi's sarcomen kan veroorzaken.

Er zijn meldingen ontvangen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD), wanneer azathioprine in combinatie met anti-TNF-middelen werd gebruikt.

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

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

**Varicella zoster virusinfectie** (zie ook rubriek 4.8)

Een infectie met het varicella zostervirus (VZV; waterpokken en herpes zoster) kan ernstig worden tijdens de toediening van immunosuppressieve middelen. Er dient de nodige voorzichtigheid in acht genomen te worden, met name met betrekking tot het onderstaande:

Voordat de toediening van immunosuppressieve middelen gestart kan worden, dient de voorschrijver na te gaan of de patiënt VZV in de anamnese heeft. Het uitvoeren van serologische tests kan nuttig zijn bij het vaststellen van eerdere blootstelling. Patiënten die geen belaste anamnese hebben, dienen te voorkomen dat ze in contact komen met individuen met waterpokken of herpes zoster. Indien de patiënt wordt blootgesteld aan VZV dienen extra voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen dat de patiënten geen waterpokken of herpes zoster ontwikkelen en een passieve immunisatie met het varicella-zoster immunoglobuline (VZIG) kan overwogen worden.

Indien de patiënt met VZV geïnfecteerd is, dienen de nodige maatregelen getroffen te worden, waaronder een antivirale behandeling en ondersteunende zorg.

**Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)**

PML, een opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het JC-virus, is gemeld bij patiënten die azathioprine kregen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen. Immunosuppressietherapie dient te worden gestaakt bij de eerste tekenen of symptomen die wijzen op PML, waarna een gepaste evaluatie dient te worden uitgevoerd om een diagnose te stellen (zie rubriek 4.8).

Imuran 25 mg en Imuran 50 mg tabletten

Deze geneesmiddelen bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Imuran 50 mg injectie

Elke flacon bevat ongeveer 4,5 mg natriumionen (0,2 mEq). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

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

##### Vaccins:

De immunosuppressieve werking van azathioprine zou kunnen resulteren in een atypische en potentieel schadelijke respons op levende vaccins en daarom wordt de toediening van levende vaccins aan patiënten die met azathioprine worden behandeld niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

Een verminderde respons op gedode vaccins is waarschijnlijk en een dergelijke respons op hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die met een combinatie van azathioprine en corticosteroiden werden behandeld.

Een kleinschalig klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat standaard therapeutische doses azathioprine geen nadelige invloed hebben op de respons op polyvalent pneumokokkenvaccin, zoals vastgesteld werd aan de hand van de gemiddelde concentratie specifieke anti-kapsel-antilichamen.

##### **Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine**

##### Ribavirine:

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

##### Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking (zie rubriek 4.4):

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

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

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

##### Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol:

De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur in het inactieve 6-thio-urinezuur. Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig worden gegeven met azathioprine, dient de dosis azathioprine te worden verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2, Dosering bij interacties met andere geneesmiddelen).

#### Aminosalicylaten:

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

#### Methotrexaat:

Methotrexaat (20 mg/m<sup>2</sup> oraal) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine (de primaire metaboliet van azathioprine) met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m<sup>2</sup> intraveneus) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Verder remt methotrexaat het enzym xanthineoxidase, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur in het inactieve 6-thio-urinezuur, en induceert het TPMT, wat leidt tot een verhoogde blootstelling aan 6-mercaptopurine na toediening van azathioprine. Daarom dient, indien azathioprine gelijktijdig met hoge doses methotrexaat wordt toegediend, de dosering te worden aangepast om goede aantallen witte bloedcellen te houden.

### **Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen**

#### Anticoagulantia:

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er is substantiële transplacentale en transamniotische passage van azathioprine en zijn metabolieten gevonden van de moeder naar de foetus.

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

Leukopenie en/of trombocytopenie is gemeld bij een percentage van de neonaten na gebruik van azathioprine door de moeder tijdens de zwangerschap.

Zorgvuldige hematologische controle gedurende zwangerschap wordt aanbevolen.

Bewijs van teratogeniciteit van azathioprine bij de mens is twijfelachtig gebleken. Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie dienen adequate anticonceptiemaatregelen te worden genomen als een van beide partners azathioprine gebruikt.

Azathioprine dient alleen gegeven te worden aan patiënten die zwanger zijn of in de nabije toekomst waarschijnlijk zwanger zullen worden na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen.

### **Borstvoeding**

6-Mercaptopurine wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in het colostrum en de moedermelk na azathioprinebehandeling van de moeder. Geadviseerd wordt om tijdens de behandeling met azathioprine te stoppen met het geven van borstvoeding.



## **Vruchtbaarheid**

Onderzoek bij mannen die met azathioprine werden behandeld voor inflammatoire darmziekte of niertransplantatie ondergingen, liet geen schadelijk effect op de spermakwaliteit zien en de behandeling leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid.

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

Er zijn geen gegevens over een effect van azathioprine op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Gezien de farmacologie van azathioprine is een dergelijk effect niet waarschijnlijk.

### **4.8 Bijwerkingen**

Er is geen recente klinische documentatie die gebruikt kan worden om de frequentie van bijwerkingen vast te stellen. Bijwerkingen kunnen variëren in incidentie, afhankelijk van de indicatie. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de frequentie: zeer vaak  $\geq 1/10$ , vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , zeer zelden  $< 1/10.000$ .

#### **Infecties en parasitaire aandoeningen**

Zeer vaak: virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen.  
Soms: virale, bacteriële en schimmelinfecties bij andere patiëntenpopulaties.

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

Zeer zelden: gevallen van PML, geassocieerd met JC-virus, zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen (zie rubriek 4.4).

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

Zelden: nieuwvormingen, waaronder non-Hodgkin-lymfomen, huidtumoren (squameuscel- en basaalcelcarcinomen), sarcomen (waaronder Kaposi's sarcomen) en cervixcarcinoom stadium 0, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn zeldzame gevallen van acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom gemeld (sommige in verband met chromosomale afwijkingen).

Zeer zelden: hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), bij gebruik in combinatie met anti-TNF-middelen.

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zeer vaak: beenmergdepressie, leukopenie

Vaak: trombocytopenie

Soms: anemie

Zelden: agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hyperplasie

Gebruik van azathioprine kan gepaard gaan met een dosisafhankelijke, in het algemeen reversibele vermindering van de functie van het beenmerg. In de meeste gevallen manifesteert deze zich als

leukopenie, soms echter ook als anemie en trombocytopenie en zelden als agranulocytose, pancytopenie en aplastische anemie. Dit treedt meestal op bij patiënten die een aanleg hebben voor myelotoxiciteit, zoals patiënten met thiopurinemethyltransferase (TPMT)-deficiëntie en nier- of leverfunctiestoornissen en bij patiënten die gelijktijdig allopurinol gebruiken zonder verlaging van de dosering van azathioprine (zie rubriek 4.4).

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

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Soms: overgevoelighedsreacties

Zeer zelden: syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse

Verscheidene klinische syndromen, die het karakter van een idiosyncratische overgevoeligheid blijken te hebben, zijn af en toe beschreven na de toepassing van azathioprine. De klinische verschijnselen omvatten algehele malaise, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, koorts, rillingen, exantheem, rash, vasculitis, spierpijn, artralgie, hypotensie, nier- en leverfunctiestoornis en cholestase (zie ook onder 'Lever- en galaandoeningen').

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zeer zelden: reversibele pneumonitis

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Alleen bij tabletten:*

Vaak: misselijkheid

Een minderheid van de patiënten ondervindt misselijkheid wanneer azathioprine voor de eerste keer wordt gegeven. Door de tabletten na de maaltijd in te nemen wordt dit verminderd.

*Tabletten en injectie:*

Soms: pancreatitis

Zeer zelden: colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten

Bij een gering percentage van de patiënten die azathioprine kregen toegediend, is pancreatitis gemeld, in het bijzonder bij niertransplantatiepatiënten en bij patiënten met inflammatoire darmziekten. Hoewel het moeilijk is de pancreatitis te relateren aan één geneesmiddel in het bijzonder, heeft hernieuwde blootstelling in een aantal gevallen een verband met azathioprine bevestigd.

### **Lever- en galaandoeningen**

Soms: cholestase en verslechtering van leverfunctietesten

Zelden: levensbedreigende leverschade (zie ook rubriek 4.4)

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

## Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: alopecia, in sommige gevallen kan dit zich tijdens de therapie herstellen

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De voornaamste tekenen van een overdosering met azathioprine zijn onverklaarde infecties, ulceraties van de keel, blauwe plekken en bloedingen en deze zijn het gevolg van beenmergdepressie, welke pas na 9-14 dagen maximaal kan zijn.

Deze verschijnselen zullen waarschijnlijk eerder optreden bij chronische overdosering, dan na een eenmalige acute overdosis. Er is een melding betreffende een patiënt die een enkelvoudige overdosis van 7,5 g azathioprine innam. De acute toxische effecten van deze overdosis waren misselijkheid, braken en diarree, gevolgd door een milde leukopenie en milde afwijkingen van de leverfunctie. Het herstel was ongecompliceerd.

### Behandeling

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere immunosuppressieve middelen, ATC-code: L04A X01

#### Werkingsmechanisme

Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar het werkt als een purineantagonist en vereist opname in de cel en intracellulair anabolisme tot thioguanine-nucleotiden (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metaboliëten (bijv. 6-methylmercaptopurine-ribonucleotiden) remmen *de novo* purinesynthese en interconversies van purine-nucleotiden. De TGN's worden ook geïncorporeerd in nucleïnezuuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Andere potentiële werkingsmechanismen van azathioprine omvatten onder meer het remmen van veel routes in de nucleïnezuurbiosynthese. Hierdoor wordt het op gang brengen en versterken van de immuunrespons voorkomen.

Vanwege deze mechanismen wordt het therapeutisch effect van azathioprine pas zichtbaar na een behandeling van enkele weken of maanden.

De activiteit van het methylnitroimidazol bestanddeel, een metabolië van azathioprine maar geen 6-MP, is niet duidelijk omschreven. In verscheidene systemen schijnt het echter de activiteit van azathioprine in vergelijking met die van 6-MP te modificeren.

#### Farmacodynamische effecten

Plasmaconcentraties van azathioprine of 6-MP correleren niet goed met de therapeutische werkzaamheid of toxiciteit van azathioprine en hebben daarom geen voorspellende waarde.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

#### Tabletten:

De absorptie van azathioprine is onvolledig en variabel. Mediaan (bereik) van de absolute biobeschikbaarheid van 6-MP na toediening van azathioprine 50 mg bedraagt 47% (27%-80%). De mate van absorptie van azathioprine is vergelijkbaar over het hele maagdarmkanaal, met inbegrip van maag, jejunum en caecum. De mate van absorptie van 6-MP na toediening van azathioprine is echter variabel en verschilt tussen de verschillende absorptieplaatsen, met de hoogste absorptie in het jejunum, gevolgd door de maag en dan door het caecum.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met azathioprine naar de effecten van voedsel.

### Distributie

Het distributievolume van azathioprine bij steady-state is niet bekend. De gemiddelde waarde ( $\pm$  SD) van het schijnbare steady-state-distributievolume van 6-MP bedraagt 0,9 ( $\pm$  0,8) liter/kg, hoewel dit een te lage schatting kan zijn omdat de klaring van 6-MP in het hele lichaam plaatsvindt (en dus niet alleen in de lever).

De concentraties 6-MP in cerebrospinale vloeistof (CSV) na intraveneuze of orale toediening van 6-MP zijn laag of verwaarloosbaar.

### Biotransformatie

Azathioprine wordt *in vivo* snel omgezet in 6-MP en een methylnitroimidazol bestanddeel door glutathion-S-transferase. Het 6-MP passeert gemakkelijk de celmembraan en wordt voor een groot deel, via vele routes, in meerdere stappen gemetaboliseerd tot actieve en inactieve metabolieten, waarbij er geen sprake is van één dominerend enzym. Vanwege de complexe metabolisatie kan remming van één enzym niet alle gevallen verklaren waarin werkzaamheid en/of duidelijke myelosuppressie afwezig is. De predominante enzymen die verantwoordelijk zijn voor de metabolisatie van 6-MP of de downstream metabolieten daarvan zijn: het polymorfe enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) (zie rubriek 4.4, Controle, en rubriek 4.5, Aminosalicylaten), xanthineoxidase (zie rubriek 4.5, Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol), inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) (zie rubriek 4.5, Ribavirine) en hypoxanthineguaninesforibosyltransferase (HPRT). Andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van actieve en inactieve metabolieten zijn: guanosinemonofosfaatsynthetase (GMPS, waaruit TGN's worden gevormd) en inosinetrifosfaatpyrofosfatase (ITPase). Azathioprine wordt zelf ook gemetaboliseerd door aldehydeoxidase. Hierbij wordt 8-hydroxyazathioprine gevormd, dat actief kan zijn. Er worden ook via andere routes meerdere inactieve metabolieten gevormd.

Er zijn bewijzen dat polymorfismen van de genen die coderen voor de verschillende enzymssystemen die betrokken zijn bij de metabolisatie van azathioprine het optreden van bijwerkingen van behandeling met azathioprine kunnen voorspellen.

#### Thiopurine-S-methyltransferase (TPMT)

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

Door het genotype te testen kan het allelenpatroon van een patiënt worden bepaald. Volgens de huidige kennis zijn 3 allelen – TPMT\*2, TPMT\*3A en TPMT\*3C – verantwoordelijk voor ongeveer 95% van de mensen met verlaagde TPMT-activiteit. Ongeveer 0,3% van de patiënten (1:300) heeft twee niet-functionele allelen van het TPMT-gen (homozygoot-deficiënt) en heeft weinig of geen detecteerbare enzymactiviteit. Ongeveer 10% van de patiënten heeft één niet-functioneel TPMT-allel

(heterozygoot), wat leidt tot lage of intermediaire TPMT-activiteit, en 90% van de patiënten heeft normale TPMT-activiteit en twee functionele allelen. Er kan ook nog een groep zijn, van ongeveer 2%, met een zeer hoge TPMT-activiteit. Door het fenotype te testen kan de concentratie thiopurine-nucleotiden of de TPMT-activiteit in rode bloedcellen worden bepaald; dit kan ook informatieve waarde hebben (zie rubriek 4.4).

### **Eliminatie**

Na orale toediening van 100 mg <sup>35</sup>S-azathioprine was na 24 uur 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine en 12% in de feces. De belangrijkste verbinding in de urine was de inactieve, geoxideerde metaboliet thio-urinezuur. Minder dan 2% was in de urine uitgescheiden als azathioprine of 6-MP. Azathioprine heeft bij normale vrijwilligers een hoge extractieratio, met een totale klaring hoger dan 3 liter/min. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de renale klaring of de halfwaardetijd van azathioprine. De renale klaring en de halfwaardetijd van 6-MP zijn respectievelijk 191 ml/min/m<sup>2</sup> en 0,9 uur.

### **Speciale patiëntenpopulaties**

#### **Ouderen**

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij ouderen (zie rubriek 4.2).

#### **Kinderen met overgewicht**

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

#### **Verminderde nierfunctie**

In onderzoeken met azathioprine zijn geen verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van 6-MP tussen uremische patiënten en patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Omdat er weinig bekend is over de actieve metabolieten van azathioprine bij een verminderde nierfunctie, dient te worden overwogen om de dosering te verlagen bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Azathioprine en/of de metabolieten daarvan worden geëlimineerd door hemodialyse, waarbij ongeveer 45% van de radioactieve metabolieten tijdens een 8 uur durende dialyse worden verwijderd.

#### **Verminderde leverfunctie**

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxicologiestudies bij dieren is aangetoond dat het hematopoëtische systeem het meest wordt beïnvloed door depressie van voornamelijk granulopoëse en relatieve sparing van megakaryocyten en daardoor de vorming van bloedplaatjes. Bij honden veroorzaakte azathioprine de dood als gevolg van

agranulocytose. Gerelateerd aan het effect op hematopoëse is het effect op het lymfatische systeem, met atrofie van het lymfatische weefsel zoals werd gevonden bij resusapen.

Azathioprine kan, net als 6-MP, de lever beschadigen. Bij honden is een reversibele hepatotoxiciteit opgemerkt. Honden zijn zeer gevoelig voor deze reactie.

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

Azathioprine veroorzaakte chromosomale aberraties in humane lymfocyten *in vitro*, en *in vivo* in lymfocyten van konijnen. Azathioprine was ook mutageen in de Amestest. In een carcinogeniciteitsstudie met muizen werd een dosisgerelateerde verhoging in lymfosarcomen in zowel mannetjes als vrouwtjes gevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Imuran 25 mg:

lactosemonohydraat, maïszetmeel, voorverstijfseld maïszetmeel, stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E470B), hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171), ijzeroxide (E172)

#### Imuran 50 mg:

lactosemonohydraat, maïszetmeel, voorverstijfseld maïszetmeel, stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E470B), hypromellose (E464), macrogol 400

#### Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie:

natriumhydroxide (E524); water voor injectie (verwijderd tijdens productie)

De injectie bevat geen conserveringsmiddel.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Imuran injectie dient uitsluitend op de aangegeven wijze te worden gereconstitueerd en verdund.

Toevoeging van gereconstitueerde Imuran injectie aan andere dan de aanbevolen infuusvloeistoffen of het bijspuiten ervan wordt afgeraden (zie rubriek 6.6).

### **6.3 Houdbaarheid**

Imuran 25 mg: 5 jaar.

Imuran 50 mg: 5 jaar.

Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie: 3 jaar.

De uiterste gebruiksdatum (maand en jaar) is vermeld op de verpakking na de woorden: "Niet te gebruiken na" en op de strip met tabletten en de flacon met poeder voor oplossing voor injectie na "EXP".

Imuran 50 mg injectie:

De gereconstitueerde oplossing is tot 5 dagen stabiel wanneer bewaard bij 5-25°C.

De oplossing is tot 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (15-25°C), wanneer deze verdund wordt op basis van 5 ml gereconstitueerde injectie, toegevoegd aan 20-200 ml van een van de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride 0,45% m/v
- natriumchloride 0,9% m/v
- natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4,0% m/v

Mocht er een duidelijke troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde of verdunde oplossing optreden, dient deze te worden vernietigd, dan wel dient de verdere toediening gestaakt te worden. Restanten dienen te worden vernietigd.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Imuran 25 mg en Imuran 50 mg: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Imuran 50 mg injectie: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

##### Imuran 25 mg

- 50 tabletten in PVC/Al doordrukstrips (EAV-eenheidsafleveringsverpakking).
- 100 tabletten in PVC/Al doordrukstrip.

##### Imuran 50 mg

- 50 tabletten in PVC/Al doordrukstrip (EAV).
- 100 tabletten in PVC/Al doordrukstrip.

##### Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie

- Glazen flacon met 50 mg azathioprine in de vorm van het gevriesdroogde natriumzout in een neutrale glazen flacon met een rubberen stopper en een aluminium hals

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

*Tabletten:*

##### Veiligheidsmaatregelen

Personen die beroepsmatig met niet-omhulde tabletten werken, dienen de geldende richtlijnen voor het werken met cytotoxische stoffen te volgen.

Imuran omhulde tabletten dienen in principe niet te worden gebroken. Er zijn geen risico's verbonden aan het werken met tabletten met onbeschadigde filmomhulling. Bijzondere veiligheidsmaatregelen zijn in dat geval niet noodzakelijk.

##### Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

*Injectie:*Veiligheidsmaatregelen voor het werken met Imuran poeder voor oplossing voor injectie

Personen die beroepsmatig met Imuran injectie werken, dienen de geldende richtlijnen voor het werken met cytotoxische stoffen te volgen.

Imuran injectie moet voor toediening worden bereid door of onder toezicht van een apotheker of door een speciaal opgeleid persoon, die bekend is met de eigenschappen van het middel en ervaring heeft met veilige verwerking van soortgelijke bereidingen.

Reconstitutie en verdunning dienen bij voorkeur onmiddellijk voor gebruik te worden uitgevoerd onder volledig aseptische omstandigheden in een apotheek die is uitgerust met een geschikte downflow kast, die bij voorkeur is gereserveerd voor cytotoxische bereidingen, om zeker te zijn van een adequate bescherming voor zowel medewerker als product. Als zo'n voorziening niet bestaat, dient een speciaal aangewezen ruimte hiervoor te zijn gereserveerd.

Personeel dat betrokken is bij de bereiding van Imuran injectie moet de volgende beschermende kleding dragen:

- polyvinylchloride (PVC) handschoenen voor eenmalig gebruik en van een geschikte kwaliteit (rubber handschoenen zijn niet geschikt)
- chirurgisch gezichtsmasker van geschikte kwaliteit
- beschermende veiligheidsbril of gewone bril die na gebruik grondig met water moet worden gereinigd
- schort voor eenmalig gebruik. In een aseptische ruimte, is andere geschikte kleding vereist

Gemorste vloeistof moet onmiddellijk worden opgeruimd, door op te dweilen met een vochtige disposable papieren handdoek, die na gebruik in een zak voor hoog-risico afval moet worden weggegooid. Besmette oppervlakken moeten met overvloedige hoeveelheden water worden gereinigd.

Indien azathioprine injectie oplossing op de huid is gekomen, moet de huid grondig worden gereinigd met zeep en veel koud water.

Indien vloeistof in de ogen is gekomen, moet onmiddellijk worden uitgespoeld met natriumchloride oogwater en moet direct medische hulp worden gezocht. Als een natriumchloride oplossing niet beschikbaar is, kunnen grote volumes schoon leidingwater worden gebruikt.

Reconstitutie en verdunning van Imuran poeder voor oplossing voor injectie

Voorzorgsmaatregelen moeten altijd worden genomen bij bereiding van Imuran injectie.

Aangezien geen conserveringsmiddel is toegevoegd, moet reconstitutie en verdunning onder strikt aseptische omstandigheden worden uitgevoerd, bij voorkeur direct voor gebruik. Ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

De inhoud van een flacon moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 5-15 ml water voor injectie. De gereconstitueerde oplossing is tot 5 dagen stabiel wanneer bewaard bij 5-25°C.

De oplossing is tot 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (15-25°C), wanneer deze verdund wordt op basis van 5 ml gereconstitueerde injectie, toegevoegd aan 20-200 ml van een van de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride 0,45% m/v
- natriumchloride 0,9% m/v
- natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4,0% m/v



Mocht er een duidelijke troebelheid of kristallisatie in de gereconstitueerde of verdunde oplossing optreden, dan dient de bereide vloeistof te worden vernietigd.

Imuran injectie dient SLECHTS gereconstitueerd te worden met de aanbevolen hoeveelheid water voor injecties BP en dient verdund te worden zoals hierboven staat omschreven.

Imuran injectie resulteert na reconstitutie volgens voorschrift in een oplossing met een pH van 10-12 met sterk prikkelende eigenschappen. Bij verdunning volgens voorschrift van de bereide injectie ontstaat een oplossing met een te verwachten pH van 8,0 tot 9,5. Hoe groter de verdunning is, des te lager de pH wordt.

#### Toediening

De ogen, huid en slijmvliezen van de patiënt dienen te worden beschermd tegen contact met de injectie oplossing of de verdunningen ervan.

Het lichaam van de patiënt, kleding en beddengoed dienen te worden beschermd met een laag absorberend materiaal op een waterdichte laag. De patiënt dient echter niet onnodig verontrust te worden door de genomen maatregelen.

#### Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Scherpe voorwerpen, zoals naalden, spuiten, toedieningssystemen en ampullen, dienen in stevige vaten met gevarenaanduiding te worden afgevoerd. Het hierbij betrokken personeel dient zich bewust te zijn van de te nemen voorzorgsmaatregelen en het materiaal moet worden vernietigd in overeenstemming met de geldende wet- en regelgeving, waarbij verbranding kan zijn inbegrepen.

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

Aspen Pharma  
Trading Limited,  
12/13 Exchange Place  
Custom House Docks  
I.F.S.C,  
Dublin 1,  
Ierland

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

Imuran 25 mg, filmomhulde tablet:	RVG 12476.
Imuran 50 mg, filmomhulde tablet:	RVG 05565.
Imuran 50 mg injectie, poeder voor oplossing voor injectie:	RVG 07290.

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Imuran 25 mg:	03-08-1988
Imuran 50 mg:	27-11-1968
Imuran 50 mg injectie:	02-06-1978

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 augustus 2013