

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Azathioprin - 1 A Pharma® 25 mg Filmtabletten

Azathioprin - 1 A Pharma® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Azathioprin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 42,75 mg Lactose (als Monohydrat).

Azathioprin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 85,50 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Azathioprin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten

Weiß bis gelblich-weiße Filmtablette, bikonvex, ohne Bruchrinne.

Azathioprin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

Weiß bis gelblich-weiße Filmtablette, bikonvex, mit einseitiger Bruchrinne.

Die Bruchrinne dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin - 1 A Pharma wird als immunsuppressiver Antimetabolit allein oder, häufiger, in Kombination mit anderen Arzneimitteln (gewöhnlich Kortikosteroiden) und Behandlungsmethoden, die die Immunreaktion beeinflussen, angewendet. Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist. Diese kann einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeitanwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

Azathioprin - 1 A Pharma ist in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln und Behandlungsmethoden angezeigt, um das Überleben eines transplantierten Organs, wie beispielsweise einer transplantierten Niere, eines transplantierten Herzens und einer transplantierten Leber, zu erhöhen. Es reduziert zudem die benötigten Kortikosteroid-Dosen bei Nierentransplantatempfängern.

Azathioprin - 1 A Pharma ist zugelassen zur Behandlung von mäßigen bis schweren entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten bei denen eine Kortikosteroidtherapie erforderlich ist, bei Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie nicht vertragen oder bei Patienten, deren Erkrankung gegenüber der Standarderstlinientherapie refraktär ist.

Azathioprin, entweder alleine oder meistens in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden, wurde mit klinischem Erfolg (dies kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Kortikosteroiden beinhalten) bei Patienten mit folgenden Erkrankungen angewendet:

- schwere rheumatoide Arthritis
- systemischer Lupus erythematoses
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Pemphigus vulgaris
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ist eine orale Gabe nicht praktikabel, kann eine Azathioprin-Injektion ausschließlich intravenös verabreicht werden, wobei auf diese Verabreichungsart jedoch verzichtet werden sollte, sobald eine Einnahme wieder möglich ist.

Zur Orientierung in Bezug auf die klinische Erfahrung bei den jeweiligen Erkrankungen ist die medizinische Fachliteratur heranzuziehen.

Erwachsene

Transplantation

In Abhängigkeit vom angewendeten immunsuppressiven Therapieschema kann am ersten Therapietag eine Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag oral oder intravenös gegeben werden.

Die Erhaltungsdosis sollte zwischen 1 mg/kg und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen und ist den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit anzupassen.

Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass die Behandlung mit Azathioprin, auch in niedrigen Dosierungen, ohne zeitliche Begrenzung erfolgen sollte, da es sonst zu einer Abstoßung des Transplantats kommen kann.

Andere Anwendungsgebiete

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag und soll innerhalb dieses Bereichs der klinischen Wirkung (die unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten eintritt) und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Wenn die therapeutische Wirkung eintritt, soll eine Reduzierung auf die niedrigste Dosis, mit der diese Wirkung erhalten werden kann, in Erwägung gezogen werden. Wenn nach 3-monatiger Therapie keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit CED sollte jedoch eine Behandlungsdauer von mindestens zwölf Monaten in Betracht gezogen werden, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung klinisch erst nach drei bis vier Monaten erkennbar werden kann.

Die erforderliche Erhaltungsdosis kann je nach der zu behandelnden Erkrankung und der individuellen Reaktion des Patienten, einschließlich hämatologischer Toleranz, zwischen weniger als 1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen.

Kinder und Jugendliche

Transplantation: Die Dosierung bei Kindern ist die Gleiche wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene - Transplantation).

Andere Anwendungsgebiete

Die Dosierung bei Kindern ist die Gleiche wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene - Andere Anwendungsgebiete).

Übergewichtige Kinder

Kinder, die als übergewichtig eingestuft werden, benötigen unter Umständen eine Dosis im oberen Bereich des Dosispektrums. Aufgrund dessen wird eine engmaschige Überwachung der Reaktion auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die Erfahrungen bezüglich der Verabreichung von Azathioprin bei älteren Patienten sind begrenzt. Auch wenn die verfügbaren Daten nicht auf eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen bei älteren Patienten als bei anderen mit Azathioprin behandelten Patienten hinweisen, ist es ratsam, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion eine Dosisenkung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Pharmakokinetik von Azathioprin bei Nierenfunktionsstörungen nicht formell untersucht wurde, können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da es bei Nierenfunktionsstörungen zu einer langsameren Elimination von Azathioprin und seinen Metaboliten kommen kann, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Reduktion der Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf dosisabhängige Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da die Pharmakokinetik von Azathioprin bei Leberfunktionsstörungen nicht formell untersucht wurde, können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden. Da es bei Leberfunktionsstörungen zu einer reduzierten Elimination von Azathioprin und seinen Metaboliten kommen kann, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine Reduktion der Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf dosisabhängige Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit TPMT-Mangel

Bei Patienten mit erblich bedingter fehlender oder geringer Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) ist das Risiko einer schweren Azathioprintoxizität bei üblichen Dosierungen von Azathioprin erhöht. Daher ist im Allgemeinen bei diesen Patienten eine deutliche Dosisenkung erforderlich. Bislang liegen keine Angaben über die optimale Initialdosis bei Patienten mit homozygotem TPMT-Mangel vor (siehe Abschnitt 4.4 „Überwachung“ und Abschnitt 5.2).

Die Mehrzahl der Patienten mit heterozygotem TPMT-Mangel vertragen die empfohlenen Azathioprin-Dosen. Bei einigen Patienten kann jedoch eine Dosisenkung erforderlich sein. Genotypische und phänotypische Tests auf TPMT stehen zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.4 „Überwachung“ und Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Xanthinoxidasehemmern, wie Allopurinol und Azathioprin ist es von entscheidender Bedeutung, dass nur 25 % der üblichen Dosis von Azathioprin gegeben werden, da Allopurinol die Abbaurate von Azathioprin vermindert (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutiertem NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit 6-Mercaptopurin eine Genotypisierung zur Bestimmung der NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Azathioprin kann zusammen mit der Nahrung oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei manchen Patienten Übelkeit auf. Bei oraler Verabreichung scheint eine Übelkeit gelindert zu werden, wenn die Tabletten nach dem Essen eingenommen werden. Allerdings kann bei der Verabreichung von Azathioprin-Tabletten nach dem Essen die orale Resorption verringert sein. Daher sollte bei dieser Art der Verabreichung eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Die Dosis darf nicht mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Verzehr von Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber 6-Mercaptopurin sollte den behandelnden Arzt vor einer vermutlichen Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin warnen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen können bei immungeschwächten Patienten Infektionen auftreten. Daher wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach Abschluss einer Azathioprin-Behandlung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Ribavirin und Azathioprin wird nicht empfohlen. Ribavirin kann die Wirksamkeit von Azathioprin verringern und dessen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Die Anwendung von Azathioprin ist potenziell mit Risiken verbunden. Deshalb sollte das Arzneimittel nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann.

Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei gerichtet werden auf die hämatologische Reaktion und auf eine Reduzierung der Erhaltungsdosis auf die minimale Dosis, die für eine klinische Wirksamkeit erforderlich ist.

In den ersten 8 Wochen der Therapie sollte ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung wöchentlich oder häufiger angefertigt werden

- bei hochdosierter Anwendung oder
- bei schwerer Nieren- und/oder Leberfunktionseinschränkung.

Die Häufigkeit der Blutbildkontrollen kann im weiteren Verlauf der Therapie reduziert werden, wobei jedoch empfohlen wird, monatlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle 3 Monate.

Bei den ersten Anzeichen eines anomalen Abfalls der Blutwerte ist die Behandlung umgehend zu unterbrechen, da die Leukozyten- und Thrombozytenwerte auch nach einem Absetzen der Behandlung weiter fallen können.

Patienten unter Azathioprin sind anzuhalten, Infektionen, unerwartete Hämatome oder Blutungen oder andere Anzeichen einer Knochenmarkdepression zu berichten. Bei rechtzeitigem Absetzen von Azathioprin ist eine Knochenmarksuppression reversibel.

Da Azathioprin hepatotoxisch ist, sollten während der Behandlung regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Patienten, die andere potenziell hepatotoxische Therapien erhalten, können häufigere Kontrollen empfehlenswert sein.

Die Patienten sind anzuhalten, bei Auftreten einer Gelbsucht Azathioprin umgehend abzusetzen.

Personen mit einem hereditären Mangel des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren. Diese Personen neigen dazu, nach Einleiten der Behandlung mit Azathioprin eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt sein. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen berichtet, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Manche Labors bieten Tests auf TPMT-Mangel an. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass mit diesen Tests sämtliche Patienten, bei denen das Risiko einer schweren Toxizität besteht, ermittelt werden können. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte dennoch erforderlich.

Die Dosierung von Azathioprin muss bei einer Kombination mit anderen Arzneimitteln, deren primäre oder sekundäre Toxizität in einer Myelosuppression besteht, möglicherweise gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit

Patienten mit Verdacht auf eine frühere Überempfindlichkeitsreaktion auf 6-Mercaptopurin ist die Anwendung seines Prodrugs Azathioprin nicht zu empfehlen. Dies gilt auch umgekehrt, es sei denn, dass eine der Substanzen in allergologischen Tests als Auslöser für die Überempfindlichkeit bestätigt und die andere Substanz negativ getestet wurde.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei der Verabreichung von Azathioprin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist eine Senkung der Anfangsdosis in Erwägung zu ziehen, und die hämatologische Reaktion ist sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom

Es liegen begrenzte Hinweise darauf vor, dass Azathioprin bei Patienten mit Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht von Nutzen ist. Aufgrund der Stoffwechselanomalien bei diesen Patienten ist es nicht ratsam, Azathioprin bei diesen Patienten zu empfehlen.

Mutagenität

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, wurden Chromosomenanomalien festgestellt. Es ist schwierig, die Rolle von Azathioprin bei der Entwicklung dieser Anomalien zu beurteilen.

Chromosomenanomalien, die im Verlauf der Zeit verschwinden, wurden in Lymphozyten der Nachkommen von Patienten nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurde bei Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten keine offensichtliche körperliche Manifestation der Anomalie beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Azathioprin und langwelliges UV-Licht haben nachweislich bei Patienten, die aufgrund verschiedener Erkrankungen mit Azathioprin behandelt werden, eine synergistische klastogene Wirkung.

Karzinogenität (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie *In-situ*-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurine) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

Bei Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, kann das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression bestehen. Daher sollte eine solche Therapie mit der niedrigsten wirksamen Dosis durchgeführt werden. Wie bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht begrenzt werden, und die Patienten sollten schützende Bekleidung tragen sowie ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor anwenden.

Es gibt Berichte über hepatosplenische T-Zell-Lymphome, die bei Anwendung von Azathioprin allein oder in Kombination mit TNF-Inhibitoren oder anderen Immunsuppressiva auftraten. Obwohl zumeist CED-Patienten betroffen waren, gab es auch Fälle außerhalb dieser Population (siehe Abschnitt 4.8).

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Varicella-zoster-Virusinfektion (siehe Abschnitt 4.8)

Unter Immunsuppressiva kann es zu einer Exazerbation von Infektionen mit dem Varicella-zoster-Virus (VZV, Windpocken und Herpes zoster) kommen. Vorsicht ist insbesondere in folgender Hinsicht geboten:

Vor Beginn der Verabreichung von Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt abklären, ob in der Anamnese des Patienten eine VZV-Infektion vorliegt. Serologische Tests können hilfreich sein um zu ermitteln, ob eine frühere Exposition stattgefunden hat. Patienten, die anamnestisch keine Exposition aufweisen, sollten den Kontakt mit Personen meiden, die an Windpocken oder Herpes zoster erkrankt sind.

Kommt es zu einer VZV-Exposition des Patienten, ist dafür Sorge zu tragen, dass die Patienten keine Windpocken oder Herpes zoster entwickeln, und eine passive Immunisierung mit Varicella-zoster-Immunglobulin (VZIG) ist in Betracht zu ziehen.

Liegt bei dem Patienten eine VZV-Infektion vor, sind geeignete Maßnahmen wie u. a. eine antivirale Therapie und eine unterstützende Versorgung zu ergreifen.

Infektionen

Patienten, die mit 6-Mercaptopurin alleine oder mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für Viren-, Pilz- und bakterielle Infektionen, darunter auch schwere oder atypische Infektionen und Virusreaktivierungen. Die Infektionskrankheit und Komplikationen können bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten einen schwereren Verlauf nehmen.

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus müssen vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutiertem NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML, eine durch das JC-Virus verursachte opportunistische Infektion, wurde bei Patienten berichtet, die Azathioprin zusammen mit anderen Immunsuppressiva erhalten. Bei ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf PML hinweisen, sind die immunsuppressive Therapie zu unterbrechen und entsprechende Maßnahmen mit dem Ziel einer Diagnosestellung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Hepatitis-B-Trägern (definiert als Patienten mit Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens [HBsAg] für mehr als sechs Monate) oder Patienten mit einer dokumentierten früheren HBV-Infektion, die Immunsuppressiva erhalten, besteht das Risiko einer Reaktivierung der HBV-Replikation, mit asymptomatischen Anstiegen von HBV-DNA- und ALT-Spiegeln im Serum. Gegebenenfalls sind die lokalen Leitlinien, einschließlich einer prophylaktischen Therapie mit Anti-HBV-Wirkstoffen, zu berücksichtigen.

Neuromuskuläre Blocker

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Azathioprin zusammen mit neuromuskulären Blockern wie Atracurium, Rocuronium, Cisatracurium oder Suxamethonium (auch als Succinylcholin bezeichnet) verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Anästhesisten sollten sich erkundigen, ob ihre Patienten vor einer Operation Azathioprin erhalten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebensmittel, Milch und Milchprodukte

Die Verabreichung von Azathioprin mit der Nahrung kann möglicherweise die systemische Exposition geringfügig verringern; wahrscheinlich ist dies jedoch klinisch nicht bedeutsam (siehe Abschnitt 4.8). Deswegen kann Azathioprin mit der Nahrung oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Die Dosis darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase enthalten, ein Enzym, das 6-Mercaptopurin metabolisiert und somit unter Umständen zu reduzierten Plasmaspiegeln von 6-Mercaptopurin führen könnte (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Daher wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach Abschluss einer Azathioprin-Behandlung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine verminderte Reaktion auf inaktivierte Impfstoffe ist wahrscheinlich. Eine derartige Reaktion auf Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination von Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt wurden.

Aus einer kleinen klinischen Studie geht hervor, dass therapeutische Standarddosen von Azathioprin keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion auf polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff haben. Dies wurde anhand der mittleren spezifischen antikapsulären Antikörper-Konzentration ermittelt.

Wirkung von anderen Wirkstoffen auf Azathioprin

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einer geringeren Produktion der aktiven 6-Thioguanin-Nukleotide führt. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Azathioprin und Ribavirin wurde über schwere Myelosuppression berichtet. Daher wird eine gleichzeitige Verabreichung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Zytostatika/Myelosuppressiva (siehe Abschnitt 4.4)

Wann immer möglich, ist die gleichzeitige Verabreichung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit potenziell myelosuppressiver Wirkung, wie Penicillamin, zu vermeiden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol vor, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führten.

Fallberichte lassen darauf schließen, dass sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Azathioprin und ACE-Hemmern hämatologische Anomalien entwickeln können.

Es wird vermutet, dass Cimetidin und Indometacin myelosuppressive Wirkungen besitzen können, die durch die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin verstärkt werden können.

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Aktivität der Xanthinoxidase wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt. Dies führt zu einer verminderten Umwandlung der biologisch aktiven 6-Thioinosinsäure zu biologisch inaktiver 6-Thioharnsäure. Werden Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin verabreicht, sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf 25 % der ursprünglichen Dosis gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer, wie Febuxostat, die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarksuppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.

Aminosalicylsäure

In vitro und *in vivo* wurde nachgewiesen, dass Aminosalicylsäurederivate (z. B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin) das Enzym TPMT hemmen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit Aminosalicylsäurederivaten eine niedrigere Dosierung von Azathioprin in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oral) erhöhte die AUC von 6-Mercaptopurin um ca. 31 %. Methotrexat (2 oder 5 g/m² i. v.) erhöhte die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 bzw. 93 %. Daher sollte bei gleichzeitiger Verabreichung von Azathioprin mit hochdosiertem Methotrexat die Dosis angepasst werden, um entsprechende Leukozytenwerte aufrecht zu erhalten.

Infliximab

Eine Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Infliximab wurde beobachtet. Bei Patienten, die fortlaufend Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach einer Infliximab-Infusion zu einem temporären Anstieg des 6-TGN-Spiegels (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und zu einer Verringerung der mittleren Leukozytenzahl mit einer Normalisierung der Spiegel nach 3 Monaten.

Neuromuskuläre Blocker

Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Azathioprin auf andere Wirkstoffe

Antikoagulanzen

Unter der gleichzeitigen Anwendung mit Azathioprin wurde eine Hemmung der antikoagulierenden Wirkung von Warfarin und Acenocumarol beschrieben. Daher können höhere Dosierungen des Antikoagulans erforderlich sein. Werden gleichzeitig mit Azathioprin Antikoagulanzen verabreicht, ist eine engmaschige Kontrolle mittels Koagulationstests empfehlenswert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die spezifische Wirkung einer Azathioprin-Therapie auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

Schwangerschaft

Es kommt nachweislich zu einer erheblichen transplazentalen und transamniotischen Übertragung von Azathioprin und seiner Metaboliten von der Mutter auf den Fötus.

Azathioprin sollte bei Patientinnen, die schwanger sind oder in naher Zukunft wahrscheinlich schwanger werden, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Die Belege für eine Teratogenität von Azathioprin beim Menschen sind widersprüchlich. Wie bei jeder zytotoxischen Chemotherapie wird zur Anwendung geeigneter Kontrazeptiva geraten, wenn einer der Partner Azathioprin erhält.

Mutagenität

Vorübergehende chromosomale Anomalien der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme sehr seltener Fälle wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin - 1 A Pharma behandelt wurden, keine offensichtlichen Anzeichen körperlicher Anomalien beobachtet. Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigten bei Patienten, die im Rahmen verschiedener Krankheiten mit Azathioprin behandelt wurden, eine synergistische klastogene Wirkung (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen Berichte über Frühgeburten und niedrige Geburtsgewichte nach einer Azathioprin-Exposition der Mutter vor, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Darüber hinaus liegen Berichte über spontane Aborte nach Exposition der Mutter oder des Vaters vor.

Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der gesamten Schwangerschaft Azathioprin erhielten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombopenie berichtet. Während der Schwangerschaft ist hinsichtlich der hämatologischen Überwachung besondere Aufmerksamkeit ratsam.

Stillzeit

6-Mercaptopurin wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die abgegebenen Mengen von 6-Mercaptopurin in die Muttermilch gering sind. Auf der Basis der begrenzten verfügbaren Daten wird von keinem Risiko für Neugeborene/Säuglinge ausgegangen; allerdings kann es auch nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass Frauen, die mit Azathioprin behandelt werden, auf das Stillen verzichten, sofern der Nutzen das potenzielle Risiko nicht überwiegt.

Falls eine Entscheidung für das Stillen getroffen wird, muss der Säugling engmaschig auf Anzeichen von Immunsuppression, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hepatotoxizität, Pankreatitis oder auf andere Symptome einer Exposition mit 6-Mercaptopurin überwacht werden, da 6-Mercaptopurin ein starkes Immunsuppressivum ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Aus den pharmakologischen Eigenschaften von Azathioprin lässt sich keine nachteilige Wirkung auf diese Aktivitäten ableiten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel liegen keine neueren klinischen Daten vor, die zur Ermittlung der Häufigkeit von Nebenwirkungen herangezogen werden können.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören Myelosuppression, die zumeist in Form einer Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie auftritt; virale, mykotische und bakterielle Infektionen; lebensbedrohliche Leberschädigungen; Überempfindlichkeit, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann je nach Anwendungsgebiet in ihrer Häufigkeit schwanken. Zur Häufigkeitsdefinition wurde die folgende Konvention befolgt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten
	Gelegentlich	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei anderen Patientenpopulationen, bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
	Sehr selten	Nach Anwendung von Azathioprin zusammen mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von durch den JC-Virus verursachter PML berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und Zervixkarzinome <i>in situ</i> , akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4).
	Nicht bekannt	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (Siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Knochenmarkdepression, Leukopenie
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, erythroide Hypoplasie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Reversible Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit
	Gelegentlich	Pankreatitis
	Sehr selten	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase
	Selten	Lebensbedrohliche Leberschäden
Untersuchungen	Gelegentlich	Anomaler Leberfunktionstest
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensibilität

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, u. a. schwere oder atypische Infektionen mit VZV, Hepatitis B und anderen Erregern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver

Behandlung, erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

Berichte über akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (einige davon in Verbindung mit Chromosomenanomalien) sind selten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Azathioprin kann im Zusammenhang mit einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Knochenmarkdepression stehen, die sich meistens als Leukopenie, manchmal auch als Anämie und Thrombozytopenie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Diese treten besonders häufig bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Knochenmarktoxizität, etwa bei Patienten mit TPMT-Mangel, eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion auf sowie bei fehlender Dosissenkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol.

Im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie ist es zu reversiblen, dosisabhängigen Anstiegen des mittleren korpuskulären Volumens und des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen gekommen. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Eine Vielzahl verschiedener klinischer Syndrome, die als idiosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewertet werden können, wurde gelegentlich nach Verabreichung von Azathioprin beschrieben. Klinische Symptome beinhalten allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem/Hautausschlag, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung und Cholestase (siehe „Leber- und Gallenerkrankungen“). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt. Ein unverzügliches Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, kreislaufunterstützende Maßnahmen führten in den meisten Fällen zur Besserung.

Zu den sehr selten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang haben andere ausgeprägte Grunderkrankungen beigetragen.

Im Anschluss an eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin muss die Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit Azathioprin in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt Übelkeit bei manchen Patienten auf. Dies kann durch Verabreichung der Tabletten nach den Mahlzeiten verringert werden. Allerdings kann bei der Verabreichung von Azathioprin-Tabletten nach dem Essen die orale Resorption verringert sein. Daher sollte bei dieser Art der Verabreichung eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.5 und 5.2).

Schwere Komplikationen einschließlich Colitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ursachen sind jedoch nicht klar, und hochdosierte Kortikosteroide könnten eine Rolle spielen.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter der Therapie mit Azathioprin beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten. Die Möglichkeit, dass eine Exazerbation der Symptome arzneimittelbedingt sein könnte, sollte bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigt werden.

Bei einem geringen Anteil von Patienten unter Azathioprin-Therapie, insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, wurde über das Auftreten von Pankreatitiden berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind normalerweise nach Absetzen der Azathioprin-Therapie reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“).

Seltene, aber lebensbedrohliche Leberschädigungen unter der Langzeitanwendung von Azathioprin wurden beschrieben, hauptsächlich bei Patienten nach Transplantation. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation,

Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen führte eine Unterbrechung von Azathioprin entweder zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Verbesserung des leberhistologischen Befundes und der Symptome.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall wurde bei einer Vielzahl von Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, beschrieben. In vielen Fällen bildete sich dieses Symptom trotz fortgesetzter Therapie spontan zurück.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern die Gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung mit Azathioprin sind ungeklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Hämatombildung und Blutungen und beruhen auf einer Knochenmarkdepression, die 9-14 Tage nach der Einnahme ihren Höhepunkt erreicht. Diese Symptome sind eher nach chronischer Überdosierung als nach einer zu hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der eine Überdosierung von 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von leichter Leukopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Da es kein spezifisches Antidot gibt, sind die Blutwerte engmaschig zu kontrollieren und allgemeine unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Bei Bedarf ist eine entsprechende Bluttransfusion durchzuführen. Aktive Maßnahmen (wie die Anwendung von Aktivkohle) sind im Falle einer Azathioprin-Überdosierung möglicherweise nur dann wirksam, wenn die Maßnahme innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden kann.

Die weitere Versorgung sollte sich nach der klinischen Indikation oder - sofern vorhanden - nach den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale richten.

Auch wenn Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Stellenwert einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosierung von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein Vorläufer von 6-Mercaptopurin (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt jedoch als Purinantagonist. Die immunsuppressive Wirkung ergibt sich nach der Aufnahme in die Zelle und der intrazellulären Verstoffwechslung zu Thioguaninnukleotiden (TGN). Die TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methyl-Mercaptopurinribonukleotide)

hemmen die Purinsynthese *de novo* sowie die Umwandlung zwischen Purin und Nukleotiden. Die TGN werden darüber hinaus in Nucleinsäuren eingebaut, was zu den immunsuppressiven Wirkungen des Arzneimittels beiträgt. Andere potenzielle Mechanismen von Azathioprin sind u. a. die Hemmung zahlreicher Stoffwechselwege im Rahmen der Nucleinsäurebiosynthese, wodurch eine Proliferation von Zellen, die an der Festlegung und Verstärkung der Immunantwort beteiligt sind, verhindert wird.

Aufgrund dieser Mechanismen kann sich die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung bemerkbar machen.

Die Aktivität des Methylnitroimidazol-Anteils, eines Azathioprin-Metaboliten neben 6-MP, ist bislang nicht klar definiert. In verschiedenen Systemen scheint er jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zur Aktivität von 6-MP zu modifizieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es wurden zwar keine Untersuchungen zur Auswirkung von Nahrungsmitteln auf Azathioprin durchgeführt, allerdings liegen Daten aus pharmakokinetischen Studien mit 6-Mercaptopurin vor, die für Azathioprin relevant sind. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-Mercaptopurin lag nach einer Verabreichung mit Nahrung und Milch um etwa 27 % niedriger als nach einer nächtlichen Nüchternphase. 6-Mercaptopurin ist in Milch aufgrund des Vorhandenseins von Xanthinoxidase nicht stabil (Abbau um 30 % innerhalb von 30 Minuten) (siehe Abschnitt 4.2). Azathioprin kann zusammen mit Nahrung oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Die Dosis sollte nicht mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oraler Verabreichung von [³⁵S]-Azathioprin wurde die maximale Radioaktivität im Plasma nach 1-2 Stunden erreicht und mit einer Halbwertszeit von 4-6 Stunden abgebaut. Dies ist keine Schätzung der Halbwertszeit von Azathioprin selbst, sondern spiegelt die Elimination von Azathioprin und den [³⁵S]-haltigen Metaboliten der Substanz aus dem Plasma wieder. In Folge der rapiden und umfassenden Biotransformation von Azathioprin besteht nur ein Bruchteil der im Plasma gemessenen Radioaktivität aus nicht-verstoffwechselter Substanz. Studien zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Azathioprin und 6-Mercaptopurin nach intravenöser Verabreichung von Azathioprin schätzen die mittlere Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von Azathioprin auf 6-28 Minuten und die mittlere Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von 6-Mercaptopurin auf 38-114 Minuten nach intravenöser Verabreichung der Substanz.

Azathioprin wird hauptsächlich als 6-Thioharnsäure im Urin ausgeschieden. Auch 1-Methyl-4-Nitro-5-Thioimidazol wurde im Urin als untergeordnetes Ausscheidungsprodukt nachgewiesen. Dies würde darauf hinweisen, dass Azathioprin nicht ausschließlich nucleophil an der 5-Position des Nitroimidazolrings in 6-Mercaptopurin und 1-Methyl-4-Nitro-5-(S-Glutathionyl)imidazol aufgespalten wird, sondern ein kleiner Teil der Substanz unter Umständen zwischen dem Schwefel-Atom und dem Purinring gespalten wird. Nur eine geringe Menge der verabreichten Azathioprin-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Biotransformation

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur Thioguaninnukleotid-Konzentration aus Erythrozyten-6-MP. Je höher die Thioguaninnukleotid-Konzentration, desto stärker der Abfall der Leukozyten- und Neutrophilenwerte. Bei Patienten mit TPMT-Mangel kommt es zu sehr hohen zytotoxischen Thioguaninnukleotid-Konzentrationen.

Mit Hilfe genotypischer Tests lässt sich das Allelenmuster eines Patienten ermitteln. Derzeit weisen ca. 95 % der Patienten mit verminderter TPMT-Aktivität drei Allele auf - TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C. Rund 0,3 % der Patienten (1:300) besitzen zwei nicht funktionale Allele des TPMT-Gens (homozygotischer Mangel) und weisen nur eine geringe oder keine nachweisbare Enzymaktivität auf. Etwa 10 % der Patienten besitzen ein nicht funktionales TPMT-Allel (heterozygoter Mangel), was zu einer geringen bis mittelstarken TPMT-Aktivität führt, und 90 % der Patienten weisen eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionalen Allelen auf. Des Weiteren scheint es eine Gruppe von ca. 2 % der Patienten mit extrem hoher TPMT-Aktivität zu geben. Auch phänotypische Tests zur Bestimmung der Thiopurinnukleotid- oder TPMT-Aktivität in Erythrozyten können aufschlussreich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche - Übergewichtige Kinder

In einer klinischen US-Studie wurden 18 Kinder (im Alter von 3 bis 14 Jahren) gleichmäßig auf zwei Gruppen verteilt, je nachdem, ob ihr Gewicht-Größen-Verhältnis ober- oder unterhalb des 75. Perzentilwerts lag. Jedes Kind erhielt eine

Erhaltungstherapie mit 6-MP, und die Dosierung richtete sich nach der Gesamtkörperoberfläche. Die mittlere $AUC_{(0-\infty)}$ von 6-MP in der Gruppe oberhalb des 75. Perzentilwerts lag 2,4-mal niedriger als in der Gruppe unterhalb des 75. Perzentilwerts. Daher benötigen Kinder, die als übergewichtig eingestuft werden, unter Umständen eine Azathioprin-Dosis im oberen Dosierungsbereich, und eine engmaschige Überwachung der Reaktion auf die Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Studien mit Azathioprin haben bezüglich der Pharmakokinetik von 6-MP keinen Unterschied zwischen urämischen Patienten und Patienten mit Nierentransplantat ergeben. Da über die aktiven Azathioprin-Metaboliten bei Nierenfunktionsstörungen wenig bekannt ist, sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisenkung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Azathioprin und/oder seine Metaboliten werden durch Hämodialyse eliminiert, wobei ca. 45 % der radioaktiven Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse eliminiert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurde eine Studie mit Azathioprin in drei Gruppen von Nierentransplantationspatienten durchgeführt: bei Patienten ohne Lebererkrankung, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (aber ohne Zirrhose) und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose. Gemäß der Studie war die 6-Mercaptopurin-Exposition bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (aber ohne Zirrhose) 1,6-mal höher und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose 6-mal höher als bei Patienten ohne Lebererkrankung. Daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisenkung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität

Studien mit Azathioprin an trächtigen Ratten, Mäusen und Kaninchen in einer Dosierung zwischen 5 und 15 mg/kg Körpergewicht/Tag über den Zeitraum der Organogenese haben fetale Anomalien unterschiedlichen Grades ergeben.

Teratogenität trat bei Kaninchen bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon K 25
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- Hypromellose
- mikrokristalline Cellulose
- Macrogolstearat 400
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Polypropylen-Aluminium-Blisterpackungen oder PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind, verpackt.

Azathioprin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten

Die Packung enthält 50 oder 100 Filmtabletten.

Azathioprin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

Die Packung enthält 30, 50, 60 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei unbeschädigtem Filmüberzug ist die Handhabung der Tabletten nicht mit Risiken verbunden. In diesem Fall sind keine besonderen Sicherheitsvorkehrungen erforderlich.

Bei Teilung oder Zerkleinerung der Tabletten durch das Pflegepersonal sind die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen streng zu befolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sind in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischenzulagern.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

82041 Oberhaching

Telefon: (089) 6138825-0

Telefax: (089) 6138825-65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azathioprin - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten

54697.00.00

Azathioprin - 1 A Pharma 50 mg Filmtabletten

54697.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig