

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten

Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 54,15 mg Lactose (als Monohydrat).

Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 72,20 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten

Hellgelbe, runde Filmtablette mit einer Bruchrille

Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten

Hellgelbe, längliche Filmtablette mit einer Bruchrille

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden, ein Teilen der Tablette ist jedoch nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin ist in immunsuppressiven Regimen angezeigt als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Substanzen, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).

Azathioprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas.

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

Allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden ist Azathioprin angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen, bei Patienten, die Steroide nicht vertragen oder von ihnen abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hohen Steroid-Dosen keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht kontrolliert werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; DMARD)
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)

- systemischer Lupus erythematoses
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Transplantation - Erwachsene

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

Die Erhaltungsdosis kann zwischen 1 und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

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

Andere Anwendungsgebiete - Erwachsene

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag und soll 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 die Wirkung erhalten werden kann, in Erwägung gezogen werden. Wenn nach 3-6-monatiger Therapie keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

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

Bei Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung sollte eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten in Betracht gezogen werden, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung klinisch erst nach drei bis vier Monaten erkennbar werden kann.

Für die Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis liegt die Dosis in der Regel zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollte eine Dosisreduzierung in Betracht gezogen werden. Azathioprin ist bei schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung der juvenilen Formen von chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa liegen nicht ausreichend Daten vor, um eine Anwendung von Azathioprin zu empfehlen.

Bezüglich der anderen Indikationen gelten die angegebenen Dosisempfehlungen sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene.

Übergewichtige Kinder

Als übergewichtig geltende Kinder benötigen gegebenenfalls Dosen im oberen Bereich des Dosispektrums. Daher wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Spezielle Informationen über die Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten sind nicht verfügbar. Es ist ratsam, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis bei einer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion zu reduzieren (bezüglich Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol mit Azathioprin HEXAL muss die Dosis von Azathioprin HEXAL auf ein Viertel der Originaldosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es kann Wochen oder Monate dauern, bevor eine therapeutische Wirkung erkennbar ist.

Das Arzneimittel kann zur Langzeitbehandlung eingesetzt werden, es sei denn, der Patient verträgt das Präparat nicht.

Ein Absetzen von Azathioprin soll grundsätzlich ausschleichend unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Die Tabletten sollten nicht geteilt werden. Sollte ein Teilen der Tabletten erforderlich sein, ist darauf zu achten, dass eine Verunreinigung der Haut sowie ein Einatmen von Tablettenpartikeln vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Falls erforderlich, soll im Rahmen einer Langzeitbehandlung ein anderes Arzneimittel in einer niedrigeren Stärke angewendet werden.

Patienten mit TPMT-Mangel

Patienten mit vererbter geringer oder fehlender Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) haben bei üblichen Azathioprin-Dosen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität und benötigen generell eine erhebliche Dosisreduktion. Die optimale Anfangsdosis für homozygote Patienten mit TPMT-Mangel ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Die empfohlenen Azathioprin-Dosen werden von den meisten heterozygoten Patienten mit TPMT-Mangel toleriert, wobei bei einigen eine Dosisreduktion erforderlich sein kann. Genotypische und phänotypische TPMT-Tests sind erhältlich (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

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.

Die Tabletten sollten mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden.

Die Tabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach dem Essen und dem Verzehr von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik: Resorption).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Schwere Einschränkung der Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Jede Art von Lebendvakzinen, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber
- Schwangerschaft, außer wenn der Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen kann bei immungeschwächten Patienten zu Infektionen führen. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Überwachung

Die Anwendung von Azathioprin Filmtabletten ist potenziell mit Risiken verbunden, deshalb sollen sie nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann.

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung des hämatologischen Ansprechens gelten und der Reduktion der Erhaltungsdosis auf das für ein klinisches Ansprechen erforderliche Mindestmaß.

Es wird vorgeschlagen, während der ersten acht Wochen der Therapie einmal wöchentlich oder häufiger ein großes Blutbild (einschließlich Thrombozyten) zu erstellen:

- bei Einsatz hoher Dosen
- bei älteren Patienten
- bei Nierenfunktionseinschränkung
- bei leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung
- bei Knochenmarkfunktionseinschränkung und
- bei Patienten mit Hypersplenismus

Die Häufigkeit der Blutuntersuchungen kann im weiteren Therapieverlauf reduziert werden. Allerdings wird vorgeschlagen, monatlich - oder zumindest in Abständen von maximal drei Monaten - ein großes Blutbild zu erstellen.

Bei ersten Anzeichen eines abnormalen Abfalls der Blutwerte sollte die Behandlung sofort unterbrochen werden, da die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten auch nach Behandlungsende weiter abnehmen kann.

Patienten, die Azathioprin erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, Geschwüre im Rachenbereich, Fieber und alle Anzeichen einer Infektion, ungeklärte Blutergüsse oder Blutungen oder andere Manifestationen einer Myelosuppression unverzüglich zu melden. Eine Myelosuppression ist reversibel, wenn Azathioprin früh genug abgesetzt wird.

Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Behandlungsverlauf routinemäßige Kontrollen der Leberfunktionswerte durchgeführt werden sollten. Häufigere Kontrollen werden bei Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen empfohlen und bei Patienten mit anderen potenziell hepatotoxischen Therapien.

Der Patient sollte angewiesen werden, Azathioprin bei Auftreten eines Ikterus sofort abzusetzen.

Eine enge Überwachung der Blutwerte ist erforderlich wenn Azathioprin angewendet wird mit

- Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin (siehe Abschnitt 4.5)
- ACE-Inhibitoren, Cimetidin oder Indometacin (siehe Abschnitt 4.5)
- Zytotoxischen/myelosuppressiven Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)

Personen (rund 10 % der Patienten) 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 Azathioprin-Behandlung eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das TPMT-Enzym hemmen wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt werden. Zudem wurde berichtet, dass die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöht, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an, obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für schwere Toxizitäten identifizieren können. Daher ist eine engmaschige Überwachung des Blutbildes weiterhin erforderlich.

Die Dosierung von Azathioprin muss reduziert werden, wenn es mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, deren primäre oder sekundäre Toxizität eine Myelosuppression ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit 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.

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Während der Verabreichung von Azathioprin an Patienten mit beeinträchtigter Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist eine Reduktion der Anfangsdosis in Betracht zu ziehen, und das hämatologische Ansprechen ist engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem Mangel von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) keinen Nutzen für die Patienten hat. Daher sollte Azathioprin bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung nicht angewendet werden.

Mutagenität

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

Vorübergehende chromosomale Anomalien der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt worden waren. Mit Ausnahme sehr seltener Fälle wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin 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, synergistisch klastogene Wirkungen.

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)

Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie, einschließlich Azathioprin, haben ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Erkrankungen und andere Malignome zu entwickeln, vor allem Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) sowie Zervixkarzinome *in situ*. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression zu einem teilweisen Rückgang von lymphoproliferativen Erkrankungen 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.

Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Karzinome der Haut üblich, sollte die Exposition mit Sonnenlicht und UV-Strahlung begrenzt werden. Die Patienten sollten schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden.

Es gibt Berichte über hepato-splenische T-Zell-Lymphome, die bei Anwendung von Azathioprin allein oder in Kombination mit Anti-TNF-Arzneimitteln 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-Virus-Infektionen (siehe Abschnitt 4.8)

Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes zoster) kann unter der Behandlung mit Immunsuppressiva möglicherweise einen schweren Verlauf nehmen. Insbesondere in Hinblick auf folgende Aspekte ist Vorsicht geboten:

Vor Beginn der Verabreichung von Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt den Patienten auf anamnestisch bekannte VZV-Infektionen überprüfen. Serologische Untersuchungen könnten zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein. Patienten ohne anamnestisch bekannte Exposition sollten jeglichen Kontakt mit Personen mit Windpocken oder Herpes zoster vermeiden. Wenn ein Patient einer VZV-Infektion ausgesetzt sein sollte, ist besondere Vorsicht geboten, um den Ausbruch von Windpocken oder Herpes zoster bei diesem Patienten zu vermeiden. Außerdem kann eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) in Betracht gezogen werden.

Falls der Patient bereits mit VZV infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die eine antivirale Therapie und eine unterstützende Behandlung einschließen können.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Über PML, eine durch den JC-Virus verursachte opportunistische Infektion, wurde bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Azathioprin und anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Die immunsuppressive Therapie sollte bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer PML beendet und eine entsprechende Abklärung zur Erstellung einer Diagnose vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Xanthinoxidasehemmer

Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin verabreicht werden, muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.8)

Hepatitis-B-Träger (definiert als Patienten, die seit mehr als 6 Monaten für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] positiv sind) oder Patienten mit dokumentierter HBV-Infektion in der Vergangenheit, die Immunsuppressiva erhalten, sind im Hinblick auf eine Reaktivierung der Vermehrung von HBV gefährdet wobei die Serumspiegel von HBV-DNA und ALT asymptomatisch ansteigen. Nationale Richtlinien, einschließlich einer prophylaktischen Therapie mit oral gegebenen Wirkstoffen gegen HBV, sollten berücksichtigt werden.

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Azathioprin HEXAL enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin könnte zu einer untypischen und potenziell gesundheitsschädlichen Reaktion auf Lebendimpfstoffe führen. 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 verringerte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich. Dies wurde im Rahmen einer Hepatitis B-Impfung bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt wurden.

Eine kleine klinische Studie legt nahe, dass therapeutische Standard Dosen von Azathioprin keine gesundheitsschädlichen Auswirkungen hinsichtlich der Reaktion auf polyvalente Pneumokokken-Impfstoffe haben. Dies wurde auf der Basis der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration bewertet.

Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und führt zu einer geringeren Produktion der aktiven 6-Thioguanin-Nucleotide. Über eine schwere Myelosuppression wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Ribavirin berichtet. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Zytostatische/myelosuppressive Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.4)

Die gemeinsame Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften, beispielsweise Penicillamin, sollte so weit wie möglich vermieden werden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol vor, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führten.

Fallberichte legen nahe, dass sich bei gemeinsamer Anwendung von Azathioprin und ACE-Inhibitoren unter Umständen hämatologische Anomalien entwickeln können.

Es gibt Hinweise darauf, dass Cimetidin und Indometacin unter Umständen eine myelosuppressive Wirkung haben, die bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin verstärkt werden könnte.

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, wodurch die Umwandlung von biologisch wirksamer 6-Thioinosinsäure in biologisch inaktive 6-Thioharnsäure reduziert wird.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf 25 % der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf nicht-klinischen Daten können andere Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin unter Umständen verlängern; dieses kann möglicherweise zu verstärkter Knochenmarksuppression führen. Eine gemeinsame Verabreichung wird nicht empfohlen, da nicht genügend Daten zur Festlegung einer adäquaten Dosisreduktion vorliegen.

Aminosalicylate

Es liegen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten vor, dass Aminosalicylate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin das Enzym TPMT hemmen. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylaten niedrigere Azathioprin-Dosen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

20 mg/m² Methotrexat oral vergrößerte die AUC von 6-Mercaptopurin um etwa 31 %, während 2 oder 5 g/m² Methotrexat i.v. die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 % vergrößerte. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung hoher Methotrexat-Dosen die Azathioprin-Dosis angepasst werden, um die Anzahl weißer Blutkörperchen auf einem adäquaten Wert zu halten.

Andere Immunsuppressiva

Wird Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus, kombiniert, muss das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression berücksichtigt werden

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 temporären Anstiegen von 6-TGN (6-Thioguanin-Nucleotide, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und zu einer Verringerung der mittleren Leukozytenzahl, mit einer Normalisierung der Spiegel nach 3 Monaten.

Wirkung von Azathioprin auf andere Arzneimittel

Antikoagulanzen

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Phenprocoumon wurde bei gemeinsamer Anwendung mit Azathioprin beschrieben; dementsprechend sind unter Umständen höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich. Wenn Antikoagulanzen gemeinsam mit Azathioprin verabreicht werden, ist eine engmaschige Überwachung der Gerinnungswerte zu empfehlen.

Neuromuskuläre Blocker

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die spezifische Wirkung einer Azathioprin-Behandlung auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben die Ausbildung von Missbildungen durch Azathioprin. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryonale Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde gezeigt, dass es zu einer erheblichen transplazentaren und transamniotischen Passage von Azathioprin und seinen Metaboliten von der Mutter zum Fötus kommt. Azathioprin darf Patientinnen, die schwanger sind oder in nächster Zukunft vermutlich schwanger werden, nicht ohne sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung abgegeben werden.

Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhielten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombopenie berichtet. Während der Schwangerschaft wird eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung, sowie eine Dosisreduktion beim Auftreten von Leukopenie, angeraten.

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Therapie mit Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fertilität aufgrund chronischer Urämie, da sich diese nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Über eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Intrauterinpressaren durch Azathioprin wurde berichtet. Deshalb wird empfohlen, andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion wurde bei Neugeborenen nach Exposition *in utero* mit Azathioprin in Kombination mit Prednison beobachtet. Bei einer Kombination von Azathioprin und Prednisolon wurde über intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt berichtet. Die Langzeitfolgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind nicht bekannt. Aber viele Kinder, die *in utero* der Substanz ausgesetzt waren, haben nun ein Alter von 10 Jahren ohne bekannt gewordene Probleme erreicht.

Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Während der Stillzeit ist eine Behandlung mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Von der Pharmakologie von Azathioprin kann eine nachteilige Wirkung auf diese Aktivitäten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ca. 15 % der Patienten muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Art, Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen kann von der Azathioprin-Dosis und Behandlungsdauer sowie von der Grunderkrankung des Patienten oder seiner Begleittherapien abhängen.

Die wichtigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Knochenmarkdepression, die hauptsächlich als Leukopenie, Thrombopenie und Anämie auftritt. Eine Leukopenie kann bei mehr als 50 % der Patienten, die mit konventionellen Azathioprin-Dosen behandelt werden, auftreten.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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

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

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten

Andere Anwendungsgebiete:

Gelegentlich: virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei anderen Patientengruppen

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, haben eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, einschließlich schwere oder untypische Infektionen mit Windpocken, Herpes zoster und anderen Infektionserregern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Fälle von durch den JC-Virus verursachter PML wurden nach der Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Selten: Neoplasien einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Karzinome der Haut (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Risiko, lymphoproliferative Erkrankungen und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel 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 Chromosomenveränderungen) waren selten.

Sehr selten: hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die Azathioprin in Kombination mit TNF-Blockern einnehmen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, Leukopenie

Häufig: Thrombozytopenie

Gelegentlich: Anämie

Selten: Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, erythrozytäre Hypoplasie

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.

Prädisponierend für eine Knochenmarktoxizität von Azathioprin sind TPMT-Mangel, eingeschränkte Leber- bzw. Nierenfunktion und fehlende Dosisverringernung bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse

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, Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe auch unter 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 Begleiterkrankungen beigetragen.

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: reversible Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Pankreatitis

Sehr selten: Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt Übelkeit bei wenigen Patienten auf. Dies kann durch Verabreichung der Tabletten nach den Mahlzeiten verringert werden.

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

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter Azathioprin-Therapie beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten.

Insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden unter Azathioprin-Therapie berichtet. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels in Verbindung zu bringen, obwohl nach Re-Exposition gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt wurde.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten

Selten: lebensbedrohliche Leberschädigungen

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). Eine seltene, aber lebensbedrohliche Leberschädigung während der Langzeitanwendung von Azathioprin wurde beschrieben, hauptsächlich bei Patienten nach Transplantation. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. Bei klinischem Verdacht auf einen Lebervenenverschluss soll Azathioprin dauerhaft abgesetzt werden. 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

Selten: Alopezie

Nicht bekannt: akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Lichtempfindlichkeitsreaktion

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. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

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 Auswirkungen einer Überdosierung mit Azathioprin sind ungeklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Blutergüsse 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 Überdosis von 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von mittelgradiger Leukopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Da es kein spezifisches Antidot gibt, sollten die Blutwerte engmaschig überwacht und bei Bedarf allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet sowie entsprechende Bluttransfusionen verabreicht werden. Aktive Maßnahmen (wie die Verwendung von Aktivkohle) sind im Fall einer Azathioprin-Überdosierung wahrscheinlich nur dann wirksam, wenn sie innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden.

Die weitere Vorgehensweise sollte darauf basieren, was klinisch indiziert oder von der jeweiligen nationalen Vergiftungszentrale (falls zutreffend) empfohlen wird.

Obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Nutzen einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunsuppressive Mittel
ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und wirkt erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv. TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die de-novo-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN wird ebenfalls in Nucleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind die Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäure-Biosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten). Aufgrund dieses Mechanismus ist der therapeutische Nutzen von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung ersichtlich.

Die Aktivität des Azathioprin-Metaboliten Methylnitroimidazol wurde, im Gegensatz zu 6-MP, bisher noch nicht ganz geklärt. Im Vergleich zu 6-MP scheint es allerdings in verschiedenen Systemen die Azathioprin-Aktivität zu modifizieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird unvollständig und unterschiedlich resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 6-MP nach Anwendung von 50 mg Azathioprin liegt bei 47 % (27-80 %). Das Ausmaß der Resorption von Azathioprin ist im

gesamten Gastrointestinaltrakt, einschließlich Magen, Jejunum und Blinddarm, vergleichbar. Das Ausmaß der Resorption von 6-MP nach Anwendung von Azathioprin ist allerdings unterschiedlich und variiert je nach Resorptionsort, mit der höchsten Resorption im Jejunum, gefolgt von Magen und Blinddarm.

Wenngleich keine Studien mit Azathioprin durchgeführt wurden, die den Einfluss von Nahrungsmitteln untersuchen, wurden pharmakokinetische Studien mit 6-MP durchgeführt, die für Azathioprin relevant sind. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-MP war nach Einnahme einer Mahlzeit und Milch morgens ungefähr 26 % niedriger im Vergleich zum Nüchternzustand. Die in Milch enthaltene Xanthinoxidase baut 6-MP ab (Abbau von 30 % innerhalb von 30 Minuten). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady state (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (\pm SD) offensichtliche V_{dss} von 6-MP beträgt 0,9 (\pm 0,8) l/kg, obwohl dieser Wert wohl als zu niedrig anzusehen ist, da 6-MP im gesamten Körper abgebaut wird und nicht nur in der Leber.

Die 6-MP-Konzentrationen im Liquor sind nach i.v. oder oraler Anwendung niedrig oder vernachlässigbar.

Biotransformation

Azathioprin wird *in vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und einer Methylnitroimidazolgruppe metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselfvorgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind alle Fälle ausbleibender Wirksamkeit und/oder Myelosuppression nicht durch die Hemmung eines einzelnen Enzyms zu erklären. Die hauptsächlich für die Metabolisierung von 6-MP und der darauf basierenden Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind: das polymorphe Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4: Aminosalicylsäure), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5: Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5: Ribavirin) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligte Enzyme sind: Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGN bildet) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-Hydroxy-Azathioprin. In weiteren Stoffwechselfvorgängen werden außerdem verschiedene inaktive Metaboliten gebildet.

Es liegen Hinweise vor, dass Polymorphismen in den Genen, welche die verschiedenen an der Metabolisierung von Azathioprin beteiligten Enzymsysteme kodieren, Arzneimittelnebenwirkungen bei einer Azathioprin-Therapie prognostizieren können.

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur von 6-MP-abgeleiteten Thioguanin-Nukleotid-Konzentration roter Blutkörperchen. Höhere Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen führen zu einer stärkeren Reduzierung der Anzahl weißer Blutkörperchen und neutrophiler Granulozyten. Bei Personen mit einem TPMT-Mangel kommt es zu sehr hohen zytotoxischen Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen.

Mittels Genotypisierung kann das Allel-Muster eines Patienten bestimmt werden. Derzeit sind 3 Allele -TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C - für etwa 95 % der Fälle mit reduzierter TPMT-Aktivität verantwortlich. Etwa 0,3 % (1:300) der Patienten haben zwei nicht-funktionale Allele (homozygot-defizient) des TPMT-Gens und weisen eine geringfügige oder keine nachweisbare Enzymaktivität auf. Etwa 10 % der Patienten haben ein nicht-funktionales Allel (heterozygot) des TPMT-Gens mit daraus resultierender niedriger oder mittlerer TPMT-Aktivität, und 90 % der Personen weisen eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionalen Allelen auf. Vermutlich gibt es eine Gruppe von etwa 2 % mit sehr hoher TPMT-Aktivität. Mit einer Phänotypisierung können Thiopurin-Nukleotid-Konzentrationen oder die TPMT-Aktivität in Erythrozyten bestimmt und Daten erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 100 mg ³⁵S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50 % der Radioaktivität mit dem Urin und 12 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptbestandteil im Urin war der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure. Im Urin wurden weniger als 2 % in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamt-Clearance größer 3 l/min einer hohen Eliminierungsrate. Es liegen keine Daten zur renalen Eliminierung oder der Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Elimination von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP liegen bei 191 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche - übergewichtige Kinder

In einer US-amerikanischen klinischen Studie wurden 18 Kinder (im Alter von 3-14 Jahren) gleichmäßig auf zwei Gruppen aufgeteilt - mit einem Quotienten aus Gewicht/Körpergröße ober- oder unterhalb des 75. Perzentils. Alle Kinder erhielten eine Erhaltungstherapie mit 6-Mercaptopurin, wobei die Dosierung anhand der Körperoberfläche berechnet wurde. Die mittlere AUC (0-∞) von 6-Mercaptopurin in der Gruppe oberhalb des 75. Perzentils war 2,4-mal kleiner als die der Gruppe unterhalb des 75. Perzentils. Daher benötigen als übergewichtig geltende Kinder gegebenenfalls Azathioprin-Dosen im oberen Bereich des Dosisspektrums, und eine engmaschige Überwachung hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

In Studien mit Azathioprin bei urämischen Patienten haben sich im Vergleich zu Patienten nach Nierentransplantation hinsichtlich der Pharmakokinetik von 6-Mercaptopurin keine Unterschiede gezeigt. Da über die aktiven Metaboliten von Azathioprin bei Niereninsuffizienz nur wenig bekannt ist, sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Azathioprin und/oder seine Metaboliten können mittels Hämodialyse eliminiert werden. Etwa 45 % der radioaktiven Metaboliten werden während einer 8-stündigen Dialyse eliminiert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine Studie mit Azathioprin wurde in drei Gruppen von Patienten mit Nierentransplantation durchgeführt: Patienten ohne Lebererkrankung, Patienten mit Leberinsuffizienz (ohne Zirrhose) und Patienten mit Leberinsuffizienz und Zirrhose. Die Studie zeigte, dass die Exposition mit 6-Mercaptopurin bei Patienten mit Leberinsuffizienz (ohne Zirrhose) bzw. bei Patienten mit Leberinsuffizienz und Zirrhose 1,6-mal bzw. 6-mal größer war als bei Patienten ohne Lebererkrankung. Daher sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogene und embryonale Effekte traten bei mehreren Tierarten auf, jedoch mit unterschiedlicher Empfindlichkeit. Bei Kaninchen führten Dosen von 5-15 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 6-14 der Trächtigkeit zu Missbildungen des Skelettes. Bei Mäusen und Ratten kam es nach Dosen von 1-2 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 3-12 zum Absterben der Embryonen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose (E 460)
- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon K25 (E 1201)
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur) [*pflanzlich*] (E 572)
- hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

- Poly(vinylalkohol)
- Talkum (E 553b)
- Macrogol 3350
- Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in Polyethylen-Kunststoff-Behältnissen mit Polypropylen-Schraubverschluss verpackt.

Packungsgrößen: 50 und 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 Halbierung der Tabletten durch das Pflegepersonal sollen die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen befolgt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollen in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azathioprin HEXAL 75 mg Filmtabletten
76504.00.00

Azathioprin HEXAL 100 mg Filmtabletten
76505.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig