

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Azathioprin Sandoz® 50 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtabletten

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

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

Es kann Wochen oder Monate dauern, bevor eine therapeutische Wirkung erkennbar ist und kann einen steroidsparenden Effekt einschließen, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeit-Anwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

Azathioprin ist 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 agents (DMARDs))
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematoses
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmean-tikörper
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Azathioprin Sandoz 50 mg Filmtabletten sind zur oralen Anwendung bestimmt und die Filmtablette oder die halbe Filmtablette soll mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden. Die Einnahme von Azathioprin Sandoz 50 mg Filmtabletten soll zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

**Transplantation**

In Abhängigkeit vom gewählten immunsuppressiven Regime wird in der Regel eine Initialdosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag eingenommen.

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

**Andere Erkrankungen**

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. Für die Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis liegt die Dosis in der Regel zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die Erhaltungsdosis auf die Menge reduziert werden, die zum Fortbestehen der therapeutischen Wirkung erforderlich ist. Wenn nach 3–6-monatiger Therapie keine Besserung eintritt, soll ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden. Die erforderliche Erhaltungsdosis kann zwischen weniger als 1 mg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen. Sie hängt von der zu behandelnden Erkrankung und der individuellen Reaktion des Patienten einschließlich der hämatologischen Verträglichkeit ab.

**Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder einer leichten bis mäßigen Leberfunktionseinschränkung sollen die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosisbereichs liegen. Azathioprin ist bei schweren Einschränkungen der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Für die Behandlung der juvenilen chronischen Arthritis, des systemischen Lupus erythematoses, der Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa (bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren) 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.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Spezielle Informationen über die Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten sind nicht verfügbar. Es wird empfohlen, die Dosierung im unteren Bereich des normalen Dosierungsbereichs anzusiedeln (bezüglich Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol mit Azathioprin muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 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.

In Fällen von z. B. rheumatoider Arthritis und bestimmten hämatologischen Erkrankungen kann die Behandlung nach einer gewissen Zeitdauer ohne Probleme beendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere Infektionen
- schwere Einschränkung der Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Impfung mit 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**

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

- a) Während der ersten 8 Wochen der Therapie soll ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl mindestens einmal wöchentlich angefertigt werden. Es soll häufiger kontrolliert werden bei:
- Einsatz hoher Dosen
  - älteren Patienten
  - Nierenfunktionseinschränkung
  - leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2)
  - leichter bis mäßiger Einschränkung der Knochenmarkfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2)
  - Patienten mit Hypersplenismus.

Nach 8 Wochen kann die Häufigkeit der Blutbildkontrollen reduziert werden. Es wird empfohlen, monatlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle 3 Monate.

Die Patienten müssen angehalten werden, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Geschwüre im Rachenbereich, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Knochenmarkdepression auftreten.

- b) Insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen soll die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- c) Engmaschige Blutbildkontrollen sind erforderlich, wenn Azathioprin angewendet wird mit
- Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
  - Aminosalicylsäure-Derivaten wie z. B. Mesalazin, Olsalazin oder Sulfasalazin (siehe Abschnitt 4.5)
  - ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin (siehe Abschnitt 4.5)

- Arzneimitteln mit zytotoxischen/myelosuppressiven Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5).
- d) Bei ca. 10 % der Patienten besteht aufgrund eines genetischen Polymorphismus ein Mangel an Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Bei diesen Patienten ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Besondere Vorsicht ist daher angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäure-Derivaten einschließlich Sulfasalazin, die das TPMT-Enzym hemmen. Phänotypisierung oder Genotypisierung des Patienten vor Anwendung des Arzneimittels ist empfehlenswert, um einen möglichen Thiopurin-Transferase-Mangel festzustellen.
- e) Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem erblichen Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher soll Azathioprin bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
- f) Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin muss die Azathioprin-Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
- g) Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und neuromuskulär wirkenden Substanzen wie z. B. Tubocurarin oder Succinylcholin. Azathioprin kann auch die neuromuskuläre Blockade, hervorgerufen durch depolarisierende Substanzen wie Succinylcholin, verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollen angehalten werden, im Falle einer bevorstehenden Operation ihren Anästhesisten über die Behandlung mit Azathioprin zu informieren.
- h) Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen vom Cumarintyp soll die Blutgerinnung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- i) Das Absetzen von Azathioprin kann zu einer deutlichen Verschlechterung des Zustandes führen, z. B. bei SLE mit Nephritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder autoimmuner Hepatitis.
- j) Das Absetzen von Azathioprin soll grundsätzlich ausschleichend unter engmaschiger Überwachung erfolgen.
- k) Bei Verwendung von inaktivierten Vakzinen oder Toxoidimpfstoffen zusammen mit Azathioprin soll die Immunantwort immer mittels Titerbestimmung kontrolliert werden.
- l) Unter Azathioprin-Behandlung traten bei Patienten vermehrt Hauttumoren auf. Sie wurden vorwiegend auf Hautpartien beobachtet, die der Sonne ausgesetzt waren. Patienten sollen vor übermäßiger Sonneneinstrahlung oder UV-Strahlen gewarnt und die Haut soll in regelmäßigen Abständen untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

m) Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe Abschnitt 4.3).

n) Bei Patienten mit gleichzeitiger zytotoxischer Therapie darf Azathioprin nur unter Überwachung eingesetzt werden.

Einfluss auf die Fertilität

Sowohl die männliche als auch die weibliche Fertilität kann sich als Folge der Verbesserung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation und damit verbundener Behandlung mit Azathioprin wieder normalisieren (zu empfängnisverhütenden Maßnahmen siehe Abschnitt 4.6).

Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies sollte insbesondere bei schwangeren Krankenschwestern beachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn die Filmtablette halbiert werden muss, muss Hautkontakt mit Tablettenstäuben oder der Bruchstelle vermieden werden.

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

- Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin durch Blockierung des Enzyms Xanthinoxigenase (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Es gibt klinische Hinweise, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium aufhebt. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die durch d-Tubocurarin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade rückgängig macht und die durch Succinylcholin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z. B. Cyclosporin oder Tacrolimus, muss das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression beachtet werden.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin und Azathioprin besteht ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen, da die Metabolisierung von Azathioprin in der Leber gehemmt wird (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin beschrieben.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin besteht ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften

kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch, wenn die myelosuppressiven Therapien erst kurz vor Behandlungsbeginn mit Azathioprin beendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

– *In vitro* wurde an menschlichem Lebergewebe gezeigt, dass Furosemid den Abbau von Azathioprin vermindert. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

– Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist daher die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 sich therapeutische Standarddosen von Azathioprin nicht nachteilig auf die Immunantwort auf polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff (gemessen mittels antikapsulärer Antikörper-Konzentrationen) auswirken (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Azathioprin darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden. Im Tierversuch war Azathioprin teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Nach Behandlung der Mutter wurden Azathioprin und seine Metaboliten in geringen Konzentrationen im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen. 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 angeraten.

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Einnahme von 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 Intrauterinpressuren wurde berichtet. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

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. Für viele Kinder über 10 Jahren, die in utero der Sub-

stanz ausgesetzt waren, haben sich jedoch keine negativen Konsequenzen ergeben.

**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 wurden keine Studien über die Auswirkungen von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)
- Sehr selten (< 1/10 000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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 auftritt (bei 50 % der Transplantationspatienten).

Obwohl nachteilige Auswirkungen auf die Blutbildung meistens zu Beginn einer Behandlung mit Azathioprin auftreten, liegen auch Berichte über ein späteres Auftreten vor. Daher wird eine sorgfältige Kontrolle des Blutbildes auch bei Patienten unter stabiler Langzeittherapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen von Azathioprin sind unter den Organklassen aufgelistet.

Infektionen und Infestationen

Sehr häufig: Infektionen bei 20 % der Patienten mit allogenen Nierentransplantaten

Häufig: Anfälligkeit für Infektionen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

Gelegentlich: Infektionen bei Rheumapatienten (< 1 %).

Tumorerkrankungen, benigne, maligne und unbekannte Dignität

Häufig: Bei bis zu 2,8 % der Patienten mit allogenen Nierentransplantaten (in abnehmender Häufigkeit): Plattenepithelkarzinom der Haut, Non-Hodgkin-Lymphom, Zervixkarzinom, Kaposi-Sarkom, Vulvakarzinom

Gelegentlich: Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation

Sehr selten, einschließlich gemeldeter Einzelfälle: Akute myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome.

Auch die Anwendung in anderen Indikationen als die der Verhütung einer Transplantatabstoßung erhöht das Risiko für die Entstehung von Tumoren. Wegen der schwächeren Immunsuppression ist dieses Risiko geringer als beim Einsatz in der Indikation Organtransplantation. Jedoch unterscheidet sich die Art der Tumoren nicht von der oben erwähnten, die typischerweise unter den Bedingungen der Immunsuppression auftreten (hervorgerufen durch Onkoviren oder natürliche Strahlung).

Störungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie bei Transplantatempfängern (50 %) und Patienten mit rheumatoider Arthritis (28 %)

Häufig: Leukopenie bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (5–10 %), Anämie, Thrombozytopenie

Selten: Granulozytopenie, Panzytopenie und aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie, erythrozytäre Hypoplasie.

Prädisponierend für eine Myelosuppression sind TPMT-Mangel, Leber- und Nierenfunktionseinschränkung.

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich äußern können mit allgemeinem Unwohlsein, Rigor, Schüttelfrost, Hypotonie, Schwindel, Leukozytose, Exanthem, starker Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Ausschlag, Myalgie, Arthralgie, Vasculitis, Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung der Leberenzyme.

Ein sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, kreislaufunterstützende Maßnahmen führten in den meisten Fällen zu einer Besserung. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin soll die Therapie mit Azathioprin nicht wieder aufgenommen werden.

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang.

Respiratorische, thoraxale und mediastinale Funktionsstörungen

Selten: Reversible Pneumonie.

Gastrointestinale Beschwerden

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen (10 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis)

Häufig: Pankreatitis (0,2–8 %, am häufigsten bei Organempfängern und Patienten mit Morbus Crohn)

Gelegentlich: Steatorrhoe, Diarrhoe  
Schwere Diarrhoe bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. Bei Behandlung dieser Patienten soll die Möglichkeit einer arzneimittelbedingten Verschlechterung der Symptome berücksichtigt werden.

Selten: Magen-Darm-Geschwüre, Darmblutungen, Nekrosen, Colitis, Divertikulitis oder Darmdurchbruch.

Diese Komplikationen treten nur nach Transplantation auf. Die Ursachen sind nicht klar. Jedoch könnte eine gleichzeitige Behandlung mit Steroiden eine Rolle spielen.

Durch Aufteilung der Azathioprinosis und/oder Einnahme während der Mahlzeiten können die gastrointestinalen Störungen vermindert werden.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Häufig: Leberfunktionsstörungen  
Verschiedene pathologische Befunde einschließlich Cholestase, destruktive Cholangitis, bazilläre Angiomatose (Peliosis hepatis), Disse-Raum-Fibrose und regenerative noduläre Hyperplasie bei 3–10 % der Patienten nach Organtransplantation.

Gelegentlich: Hepatotoxizität tritt bei < 1 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis auf.

Selten: Lebererkrankung mit Venenverschluss

Vorwiegend bei Transplantationspatienten wurde eine seltene, aber lebensbedrohliche Lebererkrankung mit Lebervenenverschluss unter Langzeitanwendung von Azathioprin beschrieben. In einigen Fällen führte das Absetzen von Azathioprin zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Besserung des leberhistologischen Befundes und der Symptomatik.

Cholestase und Verschlechterung der Leberfunktion sind gewöhnlich nach Absetzen der Azathioprin-Therapie reversibel.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie

Bei einer Anzahl von Patienten, die Azathioprin allein oder zusammen mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde Haarausfall beschrieben. In vielen Fällen bildete sich das Symptom trotz Fortsetzung der Therapie spontan zurück.

**4.9 Überdosierung**

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung ist eine Knochenmarkdepression, die meist 9–19 Tage nach der Einnahme ihren Höhepunkt erreicht. Die Hauptsymptome einer Knochenmarkdepression sind Ulzerationen im Rachenbereich, Fieber und Infektionen. Außerdem können Blutergüsse, Blutungen und Abgeschlagenheit auftreten. Diese Anzeichen sind eher nach chronischer Überdosierung als nach einer zu hohen Einzeldosis zu erwarten. Die Besserung der Symptome kann zwar verzögert eintreten, setzt aber im Allgemeinen nach dem 12. Tag ein, vorausgesetzt, der Patient hat in der Zwischenzeit keine weiteren hohen Dosen eingenommen.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Azathioprin. Im Falle einer Überdosierung sollen vor allem das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden. Azathioprin ist dialysierbar. Deshalb kann in schweren Fällen eine Dialyse durchgeführt werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva, Azathioprin

ATC-Code: L04AX01

Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder allein oder häufiger in Kombination mit anderen die Immunreaktion beeinflussenden Wirkstoffen (in der Regel Kortikosteroide) angewendet.

Azathioprin ist ein Imidazolderivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird *in vivo* rasch zu 6-MP und 1-Methyl-4-Nitro-5-Thioimidazol abgebaut. 6-MP passiert rasch die Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt. Zu diesen gehört auch das aktive Hauptnukleotid Thioinosinsäure. Die Aktivität des Methylnitroimidazol-Anteils ist bisher nicht klar definiert. In verschiedenen Systemen scheint er jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zur Aktivität von 6-MP zu modifizieren.

Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunreaktion als auch das Tumorwachstum. Seine wichtigste Wirkung ist die Unterdrückung der Immunantwort. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden folgende Wirkmechanismen postuliert:

- Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit.
- Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- Die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäure-Biosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).
- Schädigung von Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Einbau von Purin-Thioanaloga.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach Einnahme einer Dosis erreicht.

Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden. Nur geringe Mengen, maximal 30 %, des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gehen in den Liquor cerebrospinalis über.

Azathioprin wird größtenteils zu 6-Thioinosinsäure und Methylmercaptapurin-Ribonukleotid metabolisiert. Diese Metaboliten sind teilweise für die Wirkung der Substanz verantwortlich.

*In vivo* wird die Wirkung durch den ebenfalls nachgewiesenen Metaboliten Methylnitroimidazol sehr viel komplexer.

Bis zu 50 % einer Dosis werden mit dem Urin innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden, davon ca. 10 % in unveränderter Form. Nur 12,6 % der Dosis erscheinen nach 48 Stunden im Faeces. Es gibt keinen Hinweis auf einen enterohepatischen Kreislauf. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduktion notwendig sein, da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten von Azathioprin reduziert ist.

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktive Form ist eingeschränkt; vor allem aber ist der Abbau zu eliminierbaren Metaboliten vermindert.

Mercaptopurin, ein aktiver Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryoletale Wirkungen. Bei Kaninchen führten Dosen von 5–15 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 6–14 der Schwangerschaft zu Missbildungen des Skeletts. Bei Mäusen und Ratten kam es nach Dosen von 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen der Schwangerschaft zum Absterben der Embryonen.

In einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests erwies sich Azathioprin als mutagen.

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum 2fachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumoren (Ratte) 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

Farbstoff  
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 entweder in Polypropylen-Aluminium-Bliesterpackungen oder PVC/PVDC-Aluminium-Bliesterpackungen, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind, verpackt.

Die Packung enthält 50 N 2 oder 100 N 3 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Bei unbeschädigtem Filmüberzug ist die Handhabung der Azathioprin Filmtabletten nicht mit besonderen Risiken verbunden und es sind keine zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen erforderlich.

Bei Halbierung von Azathioprin Sandoz 50 mg Filmtabletten sollen allerdings die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen streng befolgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollen in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert und dann sicher beseitigt werden. Es wird eine Hochtemperatur-Verbrennung empfohlen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
83607 Holzkirchen  
E-Mail: info@sandoz.de

**8. Zulassungsnummer**

54695.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

22.10.2002 / 08.07.2007

**10. Stand der Information**

Oktober 2007

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin