

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azamedac[®], Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Azamedac[®], Tabletten 1 Tablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstige Bestandteile:
Lactosemonohydrat

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten. Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „AZP 50“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Azamedac[®], Tabletten ist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas angezeigt. Azathioprin ist innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression). Azamedac[®], Tabletten ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosteroiden, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsförmungen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosteroiden hat die Anwendung von Azamedac[®], Tabletten in der Regel eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung. Weiterhin ist Azamedac[®], Tabletten bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- Schwere Formen der aktiven rheumatoïden Arthritis (chronische Polyarthrit), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- Autoimmunhepatitis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Polyarteriitis nodosa
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
- Morbus Behcet
- Refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper
- Chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

Azamedac[®], Tabletten ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Azamedac[®], Tabletten ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia

gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azamedac[®], Tabletten wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung****Dosierung und Dauer der Anwendung**Nach Organtransplantation

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime beträgt die Anfangsdosis in der Regel bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag, oral. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 mg/kg und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Die Behandlung mit Azathioprin, auch in niedrigen Dosierungen, muss unbegrenzt erfolgen, da es sonst zu einer Abstoßung des Transplantats kommen kann.

Multiple Sklerose

Die übliche Dosis zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose beträgt zwischen 2 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Eine Behandlungsdauer von mehr als 1 Jahr kann bis zur Manifestation der Wirkung erforderlich sein, und wenigstens 2 Jahre können erforderlich sein, bis die Krankheit tatsächlich unter Kontrolle ist.

Myasthenia gravis

Für die Behandlung der Myasthenia gravis liegt die empfohlene Dosis bei 2 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Üblicherweise tritt ein Behandlungserfolg frühestens 2 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Je nach Schweregrad der Erkrankung sollte Azamedac[®], Tabletten wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden gegeben werden. Die Dosis an Glukokortikosteroiden kann schrittweise über Monate verringert werden. Die Behandlung mit Azamedac[®], Tabletten sollte über wenigstens 2 bis 3 Jahre fortgesetzt werden.

Andere Anwendungsgebiete

Für die Behandlung der chronisch-aktiven Autoimmunhepatitis beträgt die Anfangsdosis gewöhnlich zwischen 1 mg/kg und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag, die Erhaltungsdosis bis zu 2 mg/kg Körpergewicht/Tag. In den anderen Anwendungsgebieten beträgt die Anfangsdosis in der Regel 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag und die Erhaltungsdosis zwischen weniger als 1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Die Dosierung sollte der therapeutischen Wirkung, die unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten eintritt, und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die niedrigste wirksame Dosis, die zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung erforderlich ist, angewendet werden. Wenn nach 3- bis 6-monatiger Behandlung keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosierungsbereichs liegen (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder

Zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis mit Azathioprin liegen keine hinreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen. Bei den übrigen Anwendungsgebieten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Dosierung für ältere Patienten im unteren Bereich des normalen Dosispektrums anzusiedeln (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung in Kombination mit Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1).

Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen und sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (mindestens 200 ml) geschluckt werden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, gegen Mercaptopurin (einen Metaboliten von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Impfung mit Lebendimpfstoffen (insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber) (siehe Abschnitt 4.5),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einleitung einer Therapie mit Azamedac[®], Tabletten bei vorbestehenden, schweren Infektionen, schweren Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion sowie beim Vorliegen einer Pankreatitis sollte nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und den nachfolgend beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen.

Azathioprin sollte nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf unerwünschte Wirkungen hin überwacht werden kann. Während der ersten 8 Wochen der Therapie sollte mindestens einmal wöchentlich ein Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden. Häufigere Kontrollen sind angezeigt bei:

- Einsatz höherer Dosen
- Älteren Patienten
- Nierenfunktionsstörungen; beim Auftreten einer hämatologischen Toxizität muss die Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Leberfunktionsstörungen; in diesem Fall müssen zudem regelmäßige Leberfunk-

tionstests durchgeführt werden und beim Auftreten einer hepatischen oder hämatologischen Toxizität muss die Dosis verringert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Grundsätzlich ist besondere Vorsicht bei der Anwendung von Azathioprin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich, da über lebensbedrohliche Leberschädigungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist insbesondere bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wichtig und Azathioprin sollte in diesem Fall nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Nach 8 Wochen kann die Häufigkeit der Blutbildkontrollen auf monatliche Abstände (maximal vierteljährlich) reduziert werden.

Patienten, die Azathioprin erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, ihren behandelnden Arzt unverzüglich über alle Anzeichen einer Infektion, ungeklärte blaue Flecken oder Blutungen oder über andere Anzeichen auf eine Knochenmarksuppression zu informieren.

Etwa 10 % der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die das Enzym TPMT hemmen (z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin), können diesen Effekt verstärken. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasien bei einzelnen Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombinationen mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an und obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können, wird die Testung auf TPMT-Mangel insbesondere prä-therapeutisch bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin und Zytostatika kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken und muss daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Azathioprin zusammen mit Tubocurarin und Succinylcholin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem erblichen Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher sollte Azathioprin nicht bei Patienten

mit dieser Stoffwechselerkrankung verabreicht werden.

Es gibt Berichte über Fälle progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit der Anwendung von Azathioprin bei verschiedenen Indikationen. Hauptsächlich waren Patienten mit Organtransplantation und systemischem Lupus erythematodes (SLE) betroffen (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten erhielten Azathioprin in Kombination mit einer weiteren immunsuppressiven Substanz (zumeist Prednisolon). Ärzte sollten bei Patienten, die über neurologische Symptome berichten, differentialdiagnostisch eine PML in Betracht ziehen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit Organtransplantation und SLE. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen, wie z.B. Hemiparese, Gang- oder Sprachstörungen, sollte ein Neurologe konsultiert werden.

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 schwerwiegend verlaufen. Vor Behandlungsbeginn mit Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt den Patienten daher auf eine VZV-Infektion in der Anamnese hin überprüfen. Serologische Untersuchungen können zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein. Patienten ohne VZV-Exposition in der Anamnese sollten jeglichen Kontakt mit Personen mit Windpocken oder Herpes zoster vermeiden. Wenn solche Patienten trotzdem einer VZV-Infektion ausgesetzt sein sollten, ist besondere Vorsicht geboten, um den Ausbruch von Windpocken oder Herpes zoster bei diesen Patienten zu vermeiden. Außerdem ist eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) in Betracht zu ziehen. Falls der Patient bereits infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die eine antivirale Therapie, eine Unterbrechung der Azathioprin-Therapie und eine unterstützende Behandlung einschließen können.

Mutagenität

Chromosomale Veränderungen wurden sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, nachgewiesen. Die Rolle, die Azathioprin bei der Entwicklung dieser Veränderungen spielte, ist schwer zu beurteilen.

Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigen synergistisch klastogene Wirkungen bei Patienten, die mit Azathioprin bei einer Reihe von Krankheiten behandelt wurden.

Karzinogenität

(siehe auch Abschnitt 4.8)

Patienten unter immunsuppressiver Behandlung haben ein erhöhtes Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome oder andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) oder Zervixkarzinome in situ. Das Risiko scheint mit der Intensität und Dauer der Immunsuppression und weniger mit der Anwendung spezifischer Immunsuppressiva zusammenzuhängen. Über einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion oder einem Absetzen der immunsuppressi-

ven Therapie und einer teilweisen oder vollständigen Regression von Non-Hodgkin-Lymphomen und Kaposi-Sarkomen wurde berichtet.

Bei mit mehreren Immunsuppressiva behandelten Patienten besteht das Risiko einer „Über-Immunsuppression“, daher sollte eine solche Therapie in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden.

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

Teratogenität/Empfängnisverhütende Maßnahmen

Da es beim Menschen widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin gibt, sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

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. Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpeppare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Azamedac[®], Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Azamedac[®], Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Xanthinoxidase-Inhibitoren (Gichtmittel)

Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin sollte daher die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Neuromuskulär blockierende Arzneimittel

Azathioprin kann die neuromuskuläre Blockade, hervorgerufen durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Tubocurarin, verringern und die neuromuskuläre Blockade, hervorgerufen durch depolarisierende Muskelrelaxantien wie Succinylcholin, verstärken. Das Ausmaß dieser Wechselwirkungen kann beträchtlich variieren, daher

ist besondere Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe von Azathioprin und neuromuskulär blockierenden Arzneimitteln geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen

Eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin beschrieben.

Myelosuppressive Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin und Zytostatika kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken und muss daher vermieden werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Aminosalicylsäurederivate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin hemmen das Enzym TPMT (Thiopurin-Methyltransferase). Da hierdurch ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen besteht, ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Azathioprin Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin, Indometacin oder dem ACE-Inhibitor Captopril besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen.

Impfstoffe

Immunsupprimierte Patienten dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da bei ihnen die Gefahr einer Infektion durch den Lebendimpfstoff besteht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Impfstoffen aus abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich. Der Impferfolg sollte daher immer mit einer Titerbestimmung überprüft werden.

In einer kleineren klinischen Studie wurde gezeigt, dass therapeutische Standard Dosen von Azathioprin die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokken-Impfstoff (auf Basis der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration) nicht beeinträchtigen.

Sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten (siehe Abschnitt 5.3), beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin. Azathioprin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach

Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Azathioprin und seine Metaboliten erscheinen in geringen Konzentrationen im fötalen Blutkreislauf und im Fruchtwasser nach mütterlicher Behandlung mit Azathioprin. Bei einer Reihe von Neugeborenen, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen, wurde eine Veränderung des Blutbildes (Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie) festgestellt. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung anzuraten.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Es existieren Berichte über Frühgeburten und verringerte Geburtsgewichte nach mütterlicher Azathioprin-Exposition, insbesondere in Kombination mit Glukokortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor.

Chromosomale Veränderungen, die im Laufe der Zeit verschwanden, wurden in Lymphozyten von Kindern gefunden, deren Eltern mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurden keine sichtbaren physischen Anzeichen für eine Abnormalität bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet.

Stillzeit

Der aktive Metabolit von Azathioprin, Mercaptopurin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestellt werden.

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

Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Von der Pharmakologie des Wirkstoffs Azathioprin kann eine schädliche Wirkung auf diese Tätigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indi-

kation, Dosierung sowie Art der Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Gelegentlich: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen sowie Infektionen mit Protozoen, bei Patienten mit anderen Indikationen Nicht bekannt: Infektion mit bzw. Reaktivierung des JC-Virus mit Auslösung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Glukokortikosteroiden, erhalten, besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen durch den Varicella-Zoster-Virus und andere infektiöse Erreger (siehe auch Abschnitt 4.4). In diesen Fällen sollte die Dosis reduziert bzw. die Behandlung unterbrochen werden und gleichzeitig sofort eine hochdosierte antiinfektiöse Therapie eingeleitet werden.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) sollte ein Neurologe konsultiert werden.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Selten: Tumoren einschließlich Non-Hodgkin-Lymphome, Mammakarzinom, Adenokarzinom, Retikulumzellkarzinom, Karzinome der Haut (Melanom 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, Non-Hodgkin-Lymphome 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 Auftreten von akuten myeloischen Leukämien und soliden Tumoren wurde auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet, die mit Azathioprin behandelt wurden. 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 Leukämien und Myelodysplasien (einige davon in Verbindung mit Chromosomenveränderungen) waren selten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression, Leukozytopenie

Häufig: Thrombozytopenie

Gelegentlich: Anämie, Leukozytose, Lymphopenie

Selten: Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie, MCV erhöht

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Plasmozytose, Eosinophilie

Die häufigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Depression des Knochenmarks, die sich meistens als Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie, Anämie Leukozytose mit/ ohne Lymphopenie, makrozytäre Anämie, Neutropenie, Plasmozytose, Eosinophilie, leicht erhöhte MCV-Werte, Megaloblastenanämie, isolierte Störung der Erythropoese (Erythrozytenaplasie) und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert.

Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die durch TPMT-Mangel oder Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen für eine Myelosuppression prädisponiert sind, oder bei Patienten, bei denen bei gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol die Azathioprin-Dosis nicht verringert wird.

Reversible, dosisabhängige Makrozytose und Erhöhungen des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen sind unter Azathioprintherapie aufgetreten. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Immunsuppression (bei Transplantatempfängern)

Häufig: Immunsuppression (bei Patienten mit anderen Indikationen)

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose), Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, anaphylaktischer Schock

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, Hautausschlag, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Kreislaufkollaps, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe auch in Abschnitt 4.8 unter Leber- und Gallenerkrankungen). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt.

In sehr seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen mit letalem Ausgang berichtet. Andere ausgeprägte Begleiterkrankungen können dazu beigetragen haben.

Sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs sind als Therapie meist ausreichend. Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin muss die Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit Azathioprin in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Negative Stickstoffbilanz

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Verschlimmerung Myasthenia gravis bis zur Myasthenischen Krise, Parästhesien, Polyneuritis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Reversible Pneumonitis, Alveolitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie, bisweilen mit Erbrechen

Häufig: Pankreatitis

Gelegentlich: Diarrhö, Steatorrhö, Schluckbeschwerden

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

Gastrointestinale Störungen nach Einnahme von Azathioprin-haltigen Tabletten treten vorwiegend in Form von Übelkeit auf. Zur Reduktion gastrointestinaler Nebenwirkungen sollten Azathioprin-haltige Tabletten immer zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

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.

Schwere Komplikationen einschließlich Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ätiologie ist jedoch nicht eindeutig bewiesen, ebenso können hoch dosierte Glukokortikosteroide beteiligt sein.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter Azathioprin-Therapie beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten. Bei einer Exazerbation dieser Symptome sollte bei diesen Patienten der mögliche Zusammenhang mit der Azathioprin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten (Bilirubin erhöht, Alkalische Phosphatase erhöht, SGOT erhöht, SGPT erhöht)

Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen, Lebervenenverschluss, Allergische Hepatitis

Sehr selten: Blutungen

Nicht bekannt: noduläre regenerative Hyperplasie

Dosisabhängig auftretende Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üblicherweise nach Absetzen der Behandlung mit Azathioprin reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe auch in Abschnitt 4.8 unter Erkrankungen des Immunsystems).

Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden hauptsächlich bei Transplantatempfängern beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen konnte durch Absetzen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder andauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden. In seltenen Fällen kam es zu einem Lebervenenverschluss und zu einer allergischen Hepatitis bei Therapiebeginn.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Haarausfall

Haarausfall wurde sowohl unter Mono- als auch unter Kombinationstherapie mit Azathioprin beobachtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Polyarthrit, Polymyositis

Vereinzelt wurde das Auftreten einer Polyarthrit und Polymyositis beschrieben.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung mit Azathioprin ist eine Myelosuppression mit Störung des Blutbildes, die gewöhnlich ihr Maximum 9 bis 14 Tage nach der Überdosierung erreicht. Die Hauptsymptome der Myelosuppression sind Ulzerationen im Mund- und Rachenraum, blaue Flecken, Fieber unklarer Genese und ungeklärte Infektionen. Weiterhin können Spontanblutungen und starke Abgeschlagenheit auftreten. Diese Symptome sind eher nach länger dauernder, geringgradiger Überdosierung als nach einer hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von mittelgradiger Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Azathioprin. Magenspülungen sind angewendet worden. Im Falle einer Überdosierung müssen vor allem das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden, um auftretende Nebenwirkungen umgehend behandeln zu können. Azathioprin ist dialysierbar. Deshalb kann die Dialyse zur Behandlung schwerer Überdosierungen eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva
ATC-Code: L04A X01

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen als das wichtigste aktive Nukleotid die Thioinosinsäure gehört. Die Aktivität von 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol ist bisher nicht ganz geklärt. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren. 6-MP wird außerdem durch die Xanthinoxidase, ein Enzym, das durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol inhibiert wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5), zum inaktiven Metaboliten Thioharnsäure abgebaut.

Azathioprin unterdrückt die Immunantwort. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden folgende Mechanismen postuliert:

- Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit.
- Mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).
- Störung der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation durch Einbau der Purin-Thio-Analoga in die DNA.

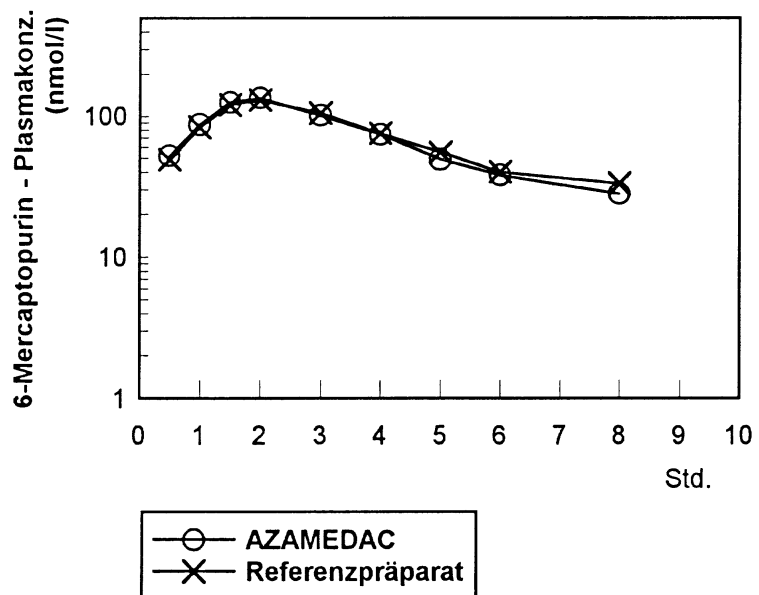
Infolge dieser Mechanismen kann die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung erkennbar sein (siehe Abschnitt 4.2).

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit Myasthenia gravis erwies sich Azamedac[®], Tabletten (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) in Kombination mit Prednisolon in Bezug auf Therapieversager als signifikant besser im Vergleich zu Prednisolon und Placebo. Ferner war eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung nach 15 Monaten ersichtlich. Nach 36 Monaten benötigten 63% in der Azathioprin-Gruppe im Vergleich zu nur 20% in der Placebo-Gruppe keine Glukokortikosteroide mehr.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasma-

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm

6-Mercaptopurin Plasma-Konzentration

konzentrationen werden 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Es gibt keine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Azathioprin und 6-Mercaptopurin und der therapeutischen Wirksamkeit oder Toxizität von Azathioprin.

Verteilung: Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 5 Stunden. Lediglich 30% der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. Azathioprin und seine Metaboliten sind li-quorgängig.

Metabolisierung: Azathioprin wird zum größten Teil zu 6-Thioinosinsäure und Methylmercaptapurin-Ribonukleotid metabolisiert, welche teilweise für die Wirkung der Substanz verantwortlich sind.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktiven Metaboliten ist eingeschränkt. Vor allem aber ist der Abbau zu eliminierbaren Stoffwechselprodukten vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Exkretion: Bis zu 50% einer Dosis werden mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden, ca. 10% davon in unveränderter Form. Nur 12,6% der Dosis erscheinen innerhalb von 48 Stunden in den Fäzes. Es gibt keinen Hinweis auf einen enterohepatischen Kreislauf. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung notwendig sein, da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten reduziert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) wird in Konzentrationen von 3,4 ng/ml bis 18 ng/ml mit der Muttermilch ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1985 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Nierentransplantatempfängern ergab nach Applikation von 3 mg Azathioprin/kg Körpergewicht im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
Maximale Plasmakonzentration C_{max} (6-MP)	144 ± 41 nmol/l	144 ± 32 nmol/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} (6-MP)	1,8 ± 0,4 h	1,8 ± 0,6 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$), (6-MP)	474 ± 166 nmol × h/l	482 ± 182 nmol × h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite. Auswertung mit 10 Probanden.

6-MP = 6-Mercaptopurin

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierespezies teratogene oder embryonale Wirkungen. Bei Kaninchen führten Dosen von 5 mg/kg bis 15 mg/kg Körpergewicht/Tag zu Missbildungen des Skeletts. Bei Ratten und Mäusen kam es nach Gabe von 1 mg/kg bis 2 mg/kg Körpergewicht/Tag 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 Zweifachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumoren (Ratte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kartoffelstärke, Lactosemonohydrat, Polyvidon K 25, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

1 OP à 50 Tabletten (grüner Blisterstreifen)
1 OP à 100 Tabletten (grüner Blisterstreifen)
1 OP à 90 Tabletten (Rheumacontainer)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Bei der Handhabung von Azamedac Tabletten sollte das verantwortliche medizinische Fachpersonal die Richtlinien zum Umgang mit zytotoxischen Substanzen im Einklang mit aktuellen lokalen Empfehlungen oder Vorschriften beachten.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollten in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert und sicher beseitigt werden. Es wird die Hochtemperaturverbrennung empfohlen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hamburg
Telefon: (0 4103) 8006-0
Fax: (0 4103) 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

Azamedac[®], Tabletten
Zul.-Nr.: 15433.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

15.06.1994 / 19.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin