



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**  
Azathioprin HEXAL® 25 mg Filmtabletten  
Azathioprin HEXAL® 50 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten*  
1 Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

*Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten*  
1 Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**  
Filmtabletten

*Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten*  
Weiße bis gelblich-weiße Filmtablette, bikonvex, ohne Bruchrille.

*Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten*  
Weiße bis gelblich-weiße Filmtablette, bikonvex, mit einseitiger Bruchrille.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Azathioprin HEXAL ist in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln und Behandlungsmethoden angezeigt, um das Überleben eines transplantierten Organs, wie beispielsweise einer transplantierten Niere, eines transplantierten Herzens und einer transplantierten Leber, zu erhöhen; sowie um die benötigten Kortikosteroid-Dosen bei Nierentransplantatempfängern zu reduzieren. Azathioprin, entweder alleine oder meistens in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsmethoden, wurde mit klinischem Erfolg (dies kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Kortikosteroiden beinhalten) bei Patienten mit folgenden Erkrankungen angewendet:

- schwere rheumatoide Arthritis
- systemischer Lupus erythematodes

- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Pemphigus vulgaris
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

Allgemein

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

**Dosierung**

Die Einnahme von Azathioprin HEXAL sollte im Abstand von mindestens einer Stunde vor oder drei Stunden nach einer Mahlzeit oder der Aufnahme von Milch erfolgen (siehe Abschnitt 5.2, „Resorption“).

Dosierung bei Transplantation - Erwachsene

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

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

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

Dosierung bei anderen Erkrankungen - Erwachsene

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

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

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

*Kinder und Jugendliche*

Transplantation: siehe „Dosierung bei Transplantation - Erwachsene“.

Andere Anwendungsgebiete

Übergewichtige Kinder

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

*Anwendung bei älteren Patienten*

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

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*

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

*Patienten mit TPMT-Mangel*

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



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

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Verabreichung des Arzneimittels

Hinweise zur Handhabung nach dem Teilen der Tabletten des Arzneimittels durch das Pflegepersonal vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder den Metaboliten 6-Mercaptopurin. Ist Patient eine Überempfindlichkeit gegenüber 6-Mercaptopurin bekannt, muss der behandelnde Arzt auf eine vermutliche Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin informiert werden.
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen können bei immungeschwächten Patienten Infektionen auftreten. Daher wird eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

**Überwachung**

Die Anwendung von Azathioprin ist potenziell mit Risiken verbunden. Deshalb sollte

das Arzneimittel nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann.

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

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

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

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

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

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

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

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

Personen mit einem hereditären Mangel des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren. Diese Personen neigen dazu, nach Einleiten der Behandlung mit Azathioprin eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt sein. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer

verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen berichtet, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Manche Labors bieten Tests auf TPMT-Mangel an. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass mit diesen Tests sämtliche Patienten, bei denen das Risiko einer schweren Toxizität besteht, ermittelt werden können. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte dennoch erforderlich.

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

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

Lesch-Nyhan-Syndrom

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

Wirkungen auf die Fertilität

Eine Verbesserung einer chronischen Niereninsuffizienz durch Nierentransplantation, die eine Verabreichung von Azathioprin einschließt, geht sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Transplantierten mit einer erhöhten Fertilität einher (siehe Abschnitt 4.6).

Mutagenität und Karzinogenität

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

Chromosomenanomalien, die im Verlauf der Zeit verschwinden, wurden in Lymphozyten der Nachkommen von Patienten nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurde bei Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten



ten keine offensichtliche körperliche Manifestation der Anomalie beobachtet. Azathioprin und langwelliges UV-Licht haben nachweislich bei Patienten, die aufgrund verschiedener Erkrankungen mit Azathioprin behandelt werden, eine synergistische klastogene Wirkung.

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

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

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

Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen wurden bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen beschrieben, die Azathioprin in Kombination mit TNF-Blockern erhalten haben.

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 er-

folgen und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Varicella-zoster-Virusinfektion (siehe auch Abschnitt 4.8)

Unter Immunsuppressiva kann es zu einer Exazerbation von Infektionen mit dem Varicella-zoster-Virus (VZV, Windpocken und Herpes zoster) kommen. Vorsicht ist insbesondere in folgender Hinsicht geboten: Vor Beginn der Verabreichung von Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt abklären, ob in der Anamnese des Patienten eine VZV-Infektion vorliegt. Serologische Tests können hilfreich sein um zu ermitteln, ob eine frühere Exposition stattgefunden hat. Patienten, die anamnestisch keine Exposition aufweisen, sollten den Kontakt mit Personen meiden, die an Windpocken oder Herpes zoster erkrankt sind.

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

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

Infektionen

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

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

wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Patienten mit der NUDT15-Variante

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

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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**  
Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Daher wird die Anwendung von Lebendvakzinen bei Patienten unter der Therapie mit Azathioprin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Aus einer kleinen klinischen Studie geht hervor, dass therapeutische Standarddosen von Azathioprin keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion auf polyvalenten



Pneumokokkenimpfstoff haben. Dies wurde anhand der mittleren spezifischen antikapsulären Antikörper-Konzentration ermittelt.

**Wirkung von anderen Wirkstoffen auf Azathioprin**

Ribavirin

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

Zytostatika/Myelosuppressiva (siehe Abschnitt 4.4)

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

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

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

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol

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

Aminosalicylsäure

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

Methotrexat

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

**Wirkung von Azathioprin auf andere Wirkstoffe**

Antikoagulanzen

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

Neuromuskulär blockierende Substanzen

Azathioprin kann die neuromuskuläre Blockade von depolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie Succinylcholin, verstärken, und die Blockade von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie Tubocurarin, abschwächen. Das Ausmaß dieser Wechselwirkungen kann beträchtlich variieren.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

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

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

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

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

Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der gesamten Schwan-

gerschaft Azathioprin erhielten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombopenie berichtet.

**Stillzeit**

6-Mercaptopurin wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität**

Siehe Abschnitt 4.4, „Wirkungen auf die Fertilität“.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

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

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

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 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 bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten  
*Gelegentlich:* Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei anderen Patientengruppen, bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, u. a. schwere oder atypische Infektionen mit Varicella, Herpes zoster



und anderen Erregern (siehe auch Abschnitt 4.4).

*Sehr selten:* JC-Virusinfektionen assoziiert mit PML wurden nach der Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Gutartige und bösartige Neoplasien (einschl. Zysten und Polypen)**

*Selten:* Neoplasien einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und *In-situ*-Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwulste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung, erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

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

*Sehr selten:* Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankungen, die Azathioprin in Kombination mit TNF-Blockern erhalten haben.

**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. Diese treten besonders häufig bei Patienten mit einer Prädisposition für eine

Knochenmarktoxizität, etwa bei Patienten mit TPMT-Mangel, eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion auf sowie bei fehlender Dosissenkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol.

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

*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, Vasculitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung und Cholestase (siehe „Leber- und Gallenerkrankungen“). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt. Ein unverzügliches Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, kreislaufunterstützende Maßnahmen führten in den meisten Fällen zur Besserung. Zu den sehr selten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang haben andere ausgeprägte Grunderkrankungen beigetragen.

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

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Sehr selten:* Reversible Pneumonie

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Übelkeit

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

*Gelegentlich:* Pankreatitis

*Sehr selten:* Colitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankungen

Schwere Komplikationen einschließlich Colitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ursachen sind jedoch nicht klar, und hochdosierte Kortikosteroide könnten eine Rolle spielen. Bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankungen wurden schwere Durchfälle unter der Therapie mit Azathioprin beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten. Die Möglichkeit, dass eine Exazerbation der Symptome arzneimittelbedingt sein könnte, sollte bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigt werden.

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

Seltene, aber lebensbedrohliche Leberschädigungen unter der Langzeitanwendung von Azathioprin wurden beschrieben, hauptsächlich bei Patienten nach Transplantation. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen führte eine Unterbrechung von Azathioprin entweder zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Verbesserung des leberhistologischen Befundes und der Symptome.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Selten:* Alopezie

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

**Behandlung**

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

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

Auch wenn Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Stellenwert einer Dialyse bei

Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe und ATC-Code: Andere Immunsuppressiva, L04AX01

**Wirkmechanismus**

Azathioprin ist ein Vorläufer von 6-Mercaptopurin (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt jedoch als Purinantagonist. Die immunsuppressive Wirkung ergibt sich nach der Aufnahme in die Zelle und der intrazellulären Verstoffwechslung zu Thioguaninnukleotiden (TGN). Die TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methyl-Mercaptopurinribonukleotide) hemmen die Purinsynthese *de novo* sowie die Umwandlung zwischen Purin und Nukleotiden. Die TGN werden darüber hinaus in Nucleinsäuren eingebaut, was zu den immunsuppressiven Wirkungen des Arzneimittels beiträgt. Andere potenzielle Mechanismen von Azathioprin sind u. a. die Hemmung zahlreicher Stoffwechselwege im Rahmen der Nucleinsäurebiosynthese, wodurch eine Proliferation von Zellen, die an der Festlegung und Verstärkung der Immunantwort beteiligt sind, verhindert wird.

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

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Plasmaspiegel von Azathioprin und 6-Mercaptopurin korrelieren nicht gut mit der therapeutischen Wirksamkeit oder Toxizität von Azathioprin.

**Resorption**

Azathioprin wird unvollständig und in einem variablen Umfang resorbiert. Die mediane (Bereich) absolute Bioverfügbarkeit von 6-MP nach Verabreichung von Azathioprin 50 mg beträgt 47 % (27-80 %). Das Ausmaß der Resorption von Azathioprin ist im gesamten Gastrointestinaltrakt, einschließlich Magen, Jejunum und Zäkum, vergleichbar. Allerdings ist das Ausmaß der 6-MP-Resorption nach Verabreichung von Azathioprin variabel und unterscheidet sich zwischen den Resorptionsstellen, wobei die stärkste Resorption im Jejunum erfolgt, gefolgt von der Resorption in Magen und Zäkum.

Auch wenn keine Studien zur Wirkung von Nahrung mit Azathioprin vorliegen, wurden pharmakokinetische Studien mit 6-MP durchgeführt, die für Azathioprin relevant sind. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-MP war nach der Verabreichung von Nahrung und Milch etwa 26 % geringer als nach nächtlichem Fasten. 6-MP ist in Milch nicht stabil, was auf das Vorliegen der Xanthinoxidase zurückzuführen ist (Abbau innerhalb von 30 Minuten um 30 %) (siehe „Biotransformation“). Azathioprin sollte mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach einer Mahlzeit bzw. der Aufnahme von Milch verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Verteilung**

Das Verteilungsvolumen im Steady state (Vdss) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere ( $\pm$  SD) offensichtliche Vdss von 6-MP beträgt 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg. Dies mag jedoch zu niedrig geschätzt sein, da 6-MP über den gesamten Körper (und nicht nur die Leber) ausgeschieden wird. Die Konzentration von 6-MP im Liquor cerebrospinalis (CSF) ist nach intravenöser oder oraler Verabreichung von 6-MP niedrig oder zu vernachlässigen.

**Biotransformation**

Azathioprin wird *in vivo* rasch durch Glutathion-S-Transferase zu 6-MP und einem Methylnitroimidazol-Anteil abgebaut. 6-MP überwindet problemlos die Zellmembranen und wird über zahlreiche mehrstufige Wege weitgehend zu aktiven und inaktiven Metaboliten verstoffwechselt, wobei keinem einzelnen Enzym eine vorherrschende Rolle zukommt. Aufgrund des komplexen Metabolismus lässt sich eine fehlende Wirksamkeit und/oder ausgeprägte Myelosuppression nicht in allen Fällen durch die Hemmung eines einzelnen Enzyms erklären. Die wichtigsten für die Verstoffwechslung von 6-MP oder seiner nachgeordneten Metaboliten zuständigen Enzyme sind das polymorphe Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4, „Aminosäurecytsäuren“), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5, „Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol“ und Abschnitt 5.2, „Resorption“), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5, „Ribavirin“) sowie Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Als weitere Enzyme sind an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligt: Guanosin-Monophosphat-Synthetase (GMPS, bildet TGN) und Inosin-Triphosphat-Pyrophosphatase (ITPase).

Azathioprin selbst wird auch durch Aldehydoxidase zu 8-Hydroxy-Azathioprin verstoffwechselt, das aktiv sein kann. Darüber hinaus werden über andere Stoff-



wechselwege zahlreiche inaktive Metaboliten gebildet.

Es liegen Hinweise dafür vor, dass sich durch die Polymorphismen in den Genen, die für die verschiedenen am Azathioprin-Metabolismus beteiligten Enzymsysteme kodieren, unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Azathioprin-Therapie vorhergesagen lassen.

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

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

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

**Elimination**

Nach oraler Verabreichung von 100 mg <sup>35</sup>S-Azathioprin wurden nach 24 Stunden 50 % der Radioaktivität über den Urin und 12 % über die Fäzes ausgeschieden. Die maßgebliche Substanz im Urin war Thioharnsäure, der inaktive oxidierte Metabolit. Weniger als 2 % wurden im Urin als Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Azathioprin besitzt ein hohes Extraktionsverhältnis mit einer Gesamt-Clearance von mehr als 3 l/min bei gesunden Freiwilligen. Es liegen keine Daten über die renale Clearance oder die Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Clearance von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP betragen 191 ml/min/m<sup>2</sup> bzw. 0,9 h.

**Besondere Patientenpopulationen**

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien speziell mit älteren Patienten durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche - Übergewichtige Kinder

In einer klinischen US-Studie wurden 18 Kinder (im Alter von 3 bis 14 Jahren) gleichmäßig auf zwei Gruppen verteilt, je nachdem, ob ihr Gewicht-Größen-Verhältnis ober- oder unterhalb des 75. Perzentilwerts lag. Jedes Kind erhielt eine Erhaltungstherapie mit 6-MP, und die Dosierung richtete sich nach der Gesamtkörperoberfläche. Die mittlere AUC (0-∞) von 6-MP in der Gruppe oberhalb des 75. Perzentilwerts lag 2,4-mal niedriger als in der Gruppe unterhalb des 75. Perzentilwerts. Daher benötigen Kinder, die als übergewichtig eingestuft werden, unter Umständen eine Azathioprin-Dosis im oberen Dosierungsbereich, und eine engmaschige Überwachung der Reaktion auf die Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Teratogenität**

Studien mit Azathioprin an trächtigen Ratten, Mäusen und Kaninchen in einer Dosierung zwischen 5 und 15 mg/kg Körpergewicht/Tag über den Zeitraum der Orga-

nogenese haben fetale Anomalien unterschiedlichen Grades ergeben.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

**Tablettenkern**

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

**Filmüberzug**

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

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

*Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten*

Die Packung enthält 28, 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

*Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten*

Die Packung enthält 30, 50, 56 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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



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

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

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Azathioprin HEXAL 25 mg Filmtabletten*  
35481.01.01

*Azathioprin HEXAL 50 mg Filmtabletten*  
35481.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Oktober 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig