



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azafalk® 50mg Filmtabletten
 Azafalk® 75mg Filmtabletten
 Azafalk® 100mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
 ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Tablette enthält 50 mg, 75 mg oder 100 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 58 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk® 50mg Filmtablette.

Dieses Arzneimittel enthält 87 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk® 75mg Filmtablette.

Dieses Arzneimittel enthält 116 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk® 100mg Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde Filmtablette, bikonvex, mit der Prägung „50“, „75“ bzw. „100“ auf einer Seite.

Tablettenmaße: 9,5 mm (Azafalk® 50mg), 10,0 mm (Azafalk® 75mg), 10,5 mm (Azafalk® 100mg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azafalk® ist angezeigt im Rahmen von immunsuppressiven Therapie-Regimen als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Wirkstoffen, die den Hauptpfeiler der Behandlung bilden (Basisimmunsuppression).

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

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

Azafalk® wird entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten angewendet, die Steroide nicht vertragen oder von Steroiden abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; [DMARD])

- schwere oder mittelschwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Tabletten sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um das Risiko von Übelkeit zu verringern.

Dosierung

Transplantation

Abhängig vom gewählten immunsuppressiven Regime kann am ersten Therapietag eine Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag gegeben werden. Die Erhaltungsdosis kann bei 1–4 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass die Therapie mit Azafalk® aufgrund des Risikos einer Transplantatabstoßung auf unbegrenzte Zeit fortgeführt werden sollte, selbst wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Andere Erkrankungen

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag und sollte dem klinischen Ansprechen (das gegebenenfalls erst nach Wochen oder Monaten eintritt) und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Spricht die Therapie an, sollte die Erhaltungsdosis auf die Menge reduziert werden, die zum Erhalt des Ansprechens erforderlich ist. Wenn sich der Zustand des Patienten innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht bessert, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Die erforderliche Erhaltungsdosis kann zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen. Sie richtet sich nach der zu behandelnden Erkrankung und der individuellen Reaktion des Patienten einschließlich der hämatologischen Verträglichkeit.

Zur Behandlung der chronisch aktiven Autoimmunhepatitis liegt die Dosis üblicherweise zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollen die Dosen an der unteren Grenze des normalen Dosierungsbereichs liegen. Azafalk® ist bei schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Anwendung von Azafalk® empfehlen zu können.

Für die anderen Anwendungsgebiete gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen keine speziellen Informationen zur Verträglichkeit von Azafalk® bei älteren Patienten vor. Es wird empfohlen, dass die angewendeten Dosen an der unteren Grenze des normalen Dosierungsbereichs liegen (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit der NUDT15-Variante

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

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

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

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

Die Therapie mit Azafalk® sollte stets ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung abgesetzt werden.

Die Tabletten sollten nicht zerkleinert werden. Wenn der Filmüberzug beschädigt ist oder die Tabletten vollständig zerkleinert sind, sollte eine Verunreinigung der Haut sowie ein Einatmen von Tablettenpartikeln vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Für eine Langzeitbehandlung sollten, wenn nötig, andere Arzneimittel mit einer Wirkstärke von 25 mg gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Stark beeinträchtigte Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Jede Art von Lebendimpfstoff, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber
- Schwangerschaft, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Azafalk® Filmtabletten ist potenziell mit Risiken verbunden. Sie dürfen deshalb nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf toxische Wirkungen überwacht werden kann.

- Während der ersten acht Therapiewochen muss mindestens einmal wöchentlich ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl angefertigt werden. Es sollte häufiger kontrolliert werden bei:
 - Anwendung hoher Dosen
 - älteren Patienten
 - beeinträchtigter Nierenfunktion
 - leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2)
 - leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2)
 - Patienten mit Hypersplenismus

Die Häufigkeit der Blutbildkontrollen kann nach 8 Wochen reduziert werden. Es wird empfohlen, in monatlichen Abständen ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle 3 Monate.

Die Patienten sind anzuweisen, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Geschwüre im Rachen, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Knochenmarkdepression auftreten.

- Insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- 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 Azathioprin-Behandlung eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Gabe von TPMT-hemmenden Arzneimitteln wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin kann dieses Problem verstärkt werden. Zudem wurde berichtet, dass die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöht, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8).
- Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azafalk® bei Patienten mit hereditärem Hypoxanthin Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher sollte Azafalk® bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
- Die Blutgerinnung ist engmaschig zu überwachen, wenn Antikoagulantien vom Cumarintyp zusammen mit Azafalk® verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Absetzen von Azafalk® kann zu einer erheblichen Verschlimmerung der Erkrankung führen, z. B. bei systemischem Lupus erythematodes mit Nephritis, Dermatomyositis und Polymyositis; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; Polyarteriitis nodosa; chronischer refraktärer idiopathi-

scher thrombozytopenischer Purpura; autoimmuner hämolytischer Anämie; schwerer aktiver rheumatoider Arthritis oder Autoimmunhepatitis.

- Die Therapie mit Azafalk® sollte stets ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung abgesetzt werden.
- Bei Anwendung von inaktivierten Impfstoffen oder Toxoidimpfstoffen zusammen mit Azafalk® sollte die Immunantwort stets durch Titerbestimmungen kontrolliert werden.
- Bei Patienten unter Azafalk® traten vermehrt Hauttumoren auf. Diese befanden sich vorwiegend auf Hautpartien, die der Sonne ausgesetzt waren. Die Patienten sollten vor übermäßiger Sonneneinstrahlung oder UV-Strahlung gewarnt, und die Haut soll in regelmäßigen Abständen untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten unter gleichzeitiger zytotoxischer Therapie darf Azafalk® nur unter Überwachung eingesetzt werden.

Mutagenität

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

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome 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.

Makrophagenaktivierungssyndrom

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

virus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Infektionen

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

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus muss 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 den Wirkstoff 6-Mercaptopurin im Anwendungsgebiet ALL erhalten hatten. Die Relevanz für die Behandlung mit Azathioprin ist nicht bekannt.

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 Azathioprin-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.

Neuromuskuläre Blocker

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

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels

Azathioprin ist mutagen und potenziell kancerogen. Beim Umgang mit dieser Substanz müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies gilt insbesondere für schwangeres Pflegepersonal (siehe Abschnitt 6.6).

Lactose

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



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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- a) Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer hemmen den Abbau von Azathioprin durch Blockierung des Enzyms Xanthinoxidase. Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol gleichzeitig mit Azathioprin angewendet werden, muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarksuppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.
- b) **Neuromuskuläre Blocker**
Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).
- c) Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus, muss das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression beachtet werden.
- d) Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Infliximab im Rahmen der Behandlung von Morbus Crohn beobachtet. Bei Patienten unter fortlaufender Behandlung mit Azathioprin wurden in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion ein vorübergehender Anstieg der 6-TGN-Spiegel (6-Thioguanin-Nucleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) sowie ein Abfallen der mittleren Leukozytenzahl beobachtet. Die Werte waren nach 3 Monaten wieder auf den Ausgangswerten.
- e) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin besteht ein Risiko für verstärkte myelosuppressive Wirkungen, da die Metabolisierung von Azathioprin in der Leber gehemmt wird (siehe Abschnitt 4.4).
- f) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin wurde über eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Phenprocoumon berichtet. Daher sollte die Blutgerinnung engmaschig überwacht werden.
- g) Bei gleichzeitiger Therapie mit Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

- h) Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch dann, wenn die myelosuppressiven Therapien erst kurz vor Behandlungsbeginn mit Azathioprin beendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- i) In vitro wurde an menschlichem Lebergewebe gezeigt, dass Furosemid den Abbau von Azathioprin vermindert. Die klinische Relevanz hierfür ist nicht bekannt.
- j) Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvaccine hervorrufen. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist daher die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- k) Eine verminderte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich. Eine solche Reaktion auf Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit Azathioprin in Kombination mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Aus einer kleinen, klinischen Studie geht hervor, dass sich therapeutische Standarddosen von Azathioprin nicht nachteilig auf die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff auswirken, gemessen mittels der durchschnittlichen antikapsulären Antikörper-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Azafalk® darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). 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 der Mutter sowie eine Dosisreduktion bei Auftreten einer Leukopenie angeraten. Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen während der Einnahme von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fertilität aufgrund chronischer Anämie, da sich diese nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Über eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Intrauterinpepsaren durch Azathioprin 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

Prednison wurde über intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt berichtet. Die Langzeitfolgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind zwar nicht bekannt, aber viele Kinder, die dem Wirkstoff *in utero* ausgesetzt waren, haben inzwischen ein Alter von zehn Jahren erreicht, ohne dass irgendwelche Probleme berichtet wurden.

Fertilität
Die Behandlung einer chronischen Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation, die eine Gabe von Azafalk® einschließt, geht sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Transplantatempfängern mit einer gesteigerten Fruchtbarkeit einher (zu empfängnisverhütenden Maßnahmen siehe oben).

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

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen, wie Schwindel und individuell unterschiedlich auftretender Reaktionen, könnte die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen durch die Behandlung mit Azathioprin beeinträchtigt sein. Dies ist vor allem in Kombination mit Alkohol zu bedenken.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 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

Transplantatempfänger, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten:

Sehr häufig: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen.



Andere Anwendungsgebiete:

Gelegentlich: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen; Infektionen, die mit einer Neutropenie in Verbindung stehen.

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

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

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

Das Risiko, lymphoproliferative Erkrankungen und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere), und In-situ-Karzinome der Cervix uteri, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen 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; Leukopenie
Häufig: Thrombopenie
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 Thrombopenie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die z. B. 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. Im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie ist es zu reversiblen, dosisabhängigen Anstiegen des mittleren korpuskulä-

ren Volumens und des Hämoglobingehalts 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, Hautausschlag/Exanthem, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe unter Leber- und Gallenerkrankungen). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt. Ein sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs führten in den meisten Fällen zu einer Besserung. Zu den sehr selten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang haben andere ausgeprägte Begleiterkrankungen beigetragen. Nach dem Auftreten einer 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 Pneumonitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen
Gelegentlich: Pankreatitis
Selten: Kolitis, Divertikulitis und Darmp perforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt bei einer Minderheit der Patienten Übelkeit auf. Dies kann vermutlich durch eine Einnahme der Tabletten zu den Mahlzeiten reduziert werden.

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

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter Azathioprin-Therapie beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten. Insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden unter Azathioprin-Therapie berichtet. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines

bestimmten Arzneimittels in Verbindung zu bringen, obwohl nach Re-Exposition gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt wurde.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten
Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen

Cholestase und Verschlechterung 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 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. Bei klinischem Verdacht auf einen Lebervenenverschluss soll Azathioprin dauerhaft abgesetzt werden. In einigen Fällen konnte durch Absetzen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder andauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Haarausfall

In einigen Fällen wurde bei Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, über Haarausfall berichtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

Nicht bekannt: Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)

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
53175 Bonn
www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen
Ungeklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Blutergüsse und Blutungen sind die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung mit Azathioprin und beruhen auf einer Knochenmarkdepression, die ihr Maximum nach 9 bis 14 Tagen 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 Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Magenspülungen wurden durchgeführt. Eine anschließende Überwachung, einschließlich der Überwachung des Blutbildes, ist erforderlich, um alle auftretenden Nebenwirkungen umgehend behandeln zu können. Obwohl 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: Andere Immunsuppressiva
 ATC-Code: L04AX01

Azathioprin ist ein Imidazolderivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch zu 6-MP und 1-Methyl-4-Nitro-5-Thioimidazol metabolisiert.

6-MP passiert rasch die Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Reihe von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen auch Thioinosinsäure, das wichtigste aktive Nukleotid, gehört. Die Umwandlungsrate ist individuell unterschiedlich. Nukleotide passieren nicht die Zellmembranen und zirkulieren daher nicht in Körperflüssigkeiten. 6-MP wird hauptsächlich in Form des inaktiven oxidierten Metaboliten Thioharnsäure eliminiert, unabhängig davon, ob es direkt verabreicht oder in vivo aus Azathioprin gebildet wird. Diese Oxidation wird durch die Xanthinoxidase katalysiert, ein Enzym, das durch Allopurinol gehemmt wird. Die Aktivität des Methyl-Nitroimidazol-Anteils wurde bisher nicht klar definiert. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zur Aktivität von 6-MP zu modifizieren. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Azathioprin oder 6-MP besitzt keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Wirksamkeit oder Toxizität dieser Substanzen.

Azathioprin besitzt eine Wirkung sowohl auf die Immunreaktion als auch auf das Tumorstadium. Seine Haupteigenschaft besteht darin, die Immunantwort zu unterdrücken. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung, ist nicht bekannt. Allerdings wurden folgende Wirkmechanismen postuliert:

- i. Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit.
- ii. Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- iii. Die Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäurebiosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität im-

munkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

- iv. Die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch Einbau von Purin-Thio-Analoga.

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. Lediglich 30 % des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gehen in die Zerebrospinalflüssigkeit über.

Azathioprin wird größtenteils zu 6-Thioinosinsäure und Methyl-Mercaptopurin-Ribonukleotid metabolisiert, welche teilweise für die Wirkung des Arzneimittels verantwortlich sind.

In vivo ist die Wirkung komplexer durch die Aktivität des Methyl-Nitroimidazols, welches ebenfalls nachgewiesen wurde.

Bis zu 50 % einer Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden, davon etwa 10 % in unveränderter Form. Lediglich 12,6 % der Dosis werden während 48 Stunden in den Fäzes ausgeschieden. Es gibt keine Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Dosis notwendig sein, wahrscheinlich da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten von Azathioprin vermindert ist.

Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktive Form ist eingeschränkt, und insbesondere der Abbau zu eliminierbaren Metaboliten ist vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität und Embryoletalität traten bei mehreren Tierarten auf, wobei die Empfindlichkeit hierfür unterschiedlich war. Bei Kaninchen führte eine Dosis von 5–15 mg/kg Körpergewicht täglich an den Tagen 6–14 der Trächtigkeit zu Missbildungen des Skeletts. Bei Mäusen und Ratten kam es nach Dosen von 1–2 mg/kg Körpergewicht täglich an den Tagen 3–12 zum Absterben der Embryonen.

Azathioprin hat sich in einer Reihe von in vitro- und in vivo-Tests zur Ermittlung der Genotoxizität als mutagen erwiesen.

In Langzeitstudien zur Bewertung der Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum 2fachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Mäuse) und Plattenepitheltumore und Karzinome (Ratten) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Croscarmellose-Natrium
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Lactose-Monohydrat
- Mikrokristalline Cellulose
- Natriumstearylummarat (Ph.Eur.)
- Povidon K25
- Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)

Tablettenfilm:

- Macrogol 3350
- Polysorbat 80
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten in PVC/Aluminium Blisterpackungen werden in einem Umkarton verpackt.

Die Packungen enthalten 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 Tabletten nicht mit Risiken verbunden. In diesem Fall sind keine besonderen Sicherheitsvorkehrungen erforderlich.

Bei zerkleinerten Filmtabletten sollten jedoch die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen befolgt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollen in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Azafalk® 50mg, 75mg und 100mg Filmtabletten dürfen nicht mehr verwendet werden, wenn Anzeichen von Veränderung sichtbar sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
 Leinenweberstr. 5
 79108 Freiburg
 Germany
 Tel. (0761) 1514-0
 Fax: (0761) 1514-321
 E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azafalk® 50mg Filmtabletten:
 90364.00.00

Azafalk® 75mg Filmtabletten:
81859.00.00
Azafalk® 100mg Filmtabletten:
81860.00.00

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

Azafalk® 50mg
Datum der Erteilung der Zulassung:
06.06.2014

Azafalk® 75mg und 100mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
20.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt