

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Imurek 25 mg Filmtabletten
Imurek 50 mg Filmtabletten

Imurek i. v.

50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Imurek 25 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

Imurek 50 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Imurek i. v.

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg des Wirkstoffes Azathioprin in Form seines Natriumsalzes.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natriumhydroxid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

Imurek 25 mg Filmtabletten

Orange, runde, bikonvexe Filmtabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „IM 2“.

Imurek 50 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „IM 5“.

Imurek i. v.

Gelbes bis bernsteinfarbenes, gefriergetrocknetes Pulver zur Herstellung einer Infusions- oder Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imurek 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).

Imurek ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosteroiden, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsformen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosteroiden hat die Anwendung von Imurek in der Regel eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung. Weiterhin ist Imurek 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 rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können
- Autoimmunhepatitis
- Systemischer Lupus erythematoses
- Dermatomyositis
- Polyarteriitis nodosa
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
- Morbus Behçet
- Refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper
- Chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

Imurek ist zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) angezeigt, bei denen eine Glukokortikosteroid-Therapie notwendig ist, die keine Glukokortikosteroid-Therapie vertragen oder bei denen die Krankheit mit anderen üblichen Mitteln der ersten Wahl nicht behandelbar ist.

Imurek 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.

Imurek ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Imurek 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 – Erwachsene

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime beträgt die Anfangsdosis in der Regel bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag, oral oder intravenös.

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 Imurek 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 Imurek sollte über wenigstens 2 bis 3 Jahre fortgesetzt werden.

Andere Anwendungsgebiete – Erwachsene

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.

Allerdings sollte bei Patienten mit CED eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten in Erwägung gezogen werden, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung klinisch erst nach drei bis vier Monaten erkennbar werden kann.

Kinder und Jugendliche Transplantate

Siehe Dosierung und Dauer der Anwendung: nach Organtransplantation – Erwachsene

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

Multiple Sklerose

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.

Weitere Indikationen: Übergewichtige Kinder

Übergewichtigen Kindern müssen gegebenenfalls Dosen im oberen Bereich des Dosispektrums verschrieben werden. Daher wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei den übrigen Anwendungsgebieten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, da Allopurinol die Metabolisierung von Azathioprin verringert (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit TPMT-Mangel

Bei Patienten mit vererbter geringer oder fehlender Thiopurinmethyltransferase-Aktivität besteht das erhöhte Risiko einer schweren Azathioprin-Vergiftung bei üblichen Azathioprin-Dosen, was im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduzierung erforderlich macht. Die optimale Initialdosis bei homozygoten Patienten mit TPMT-Mangel ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Empfohlene Azathioprin-Dosen werden durch die meisten heterozygoten Patienten mit TPMT-Mangel toleriert, wobei bei einigen eine Dosisreduzierung erforderlich sein kann. Es sind genotypische und phänotypische TPMT-Tests erhältlich (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

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

Art der Anwendung

Allgemein

Imurek 25 mg/50 mg Filmtabletten

Imurek Filmtabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtabletten sind zum Einnehmen und sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (mindestens 200 ml) geschluckt werden.

Imurek i. v.

Imurek i. v. sollte nur dann angewendet werden, wenn die orale Azathioprin-Behandlung nicht möglich ist. Zudem sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt auf Filmtabletten umgestellt werden.

Zur Herstellung und Handhabung der Imurek-Lösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die konzentrierte Imurek-Lösung wie auch die mit Infusionslösungen verdünnte Darreichungsform sind stark reizend und alkalisch. Sie müssen daher langsam verabreicht werden.

Vorzugsweise erfolgt die Anwendung von Imurek i. v. nach Verdünnung mit Infusionslösungen als intravenöse Infusion.

Die intravenöse Injektion sollte nur dann gewählt werden, wenn die Infusion mit einer verdünnten Infusionslösung nicht möglich ist.

In diesem Fall wird die konzentrierte Imurek-Lösung langsam über mindestens 1 Minute intravenös injiziert, sofort gefolgt von einer intravenösen Gabe von mindestens 50 ml einer der im Abschnitt 6.6 näher beschriebenen Infusionslösungen.

Die Imurek-Lösungen dürfen nur intravenös verabreicht werden!

Eine versehentliche paravenöse Injektion kann Gewebeschäden verursachen.

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

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen kann bei immungeschwächten Patienten zu Infektionen führen.

Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Überwachung

Die Einleitung einer Therapie mit Imurek 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.

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung des Blutbildes gelten. Die Erhaltungsdosis ist gegebenenfalls soweit zu reduzieren, solange eine klinische Reaktion stattfindet.

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 Leberfunktionstests 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 Nutzen-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durch Leberfunktionstests durchgeführt werden sollten. Häufigere Kontrollen werden empfohlen bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und solchen, die sich einer Therapie mit möglicherweise hepatotoxischer Nebenwirkung unterziehen. Der Patient sollte darüber informiert werden, Azathioprin bei Auftreten eines Ikterus sofort abzusetzen.

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet (siehe Abschnitt 4.6). Wenn Cholestase während der Schwangerschaft auftritt, muss jeder Fall unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Profiles des Präparats individuell beurteilt werden (Absetzen/Dosisreduzierung möglich).

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

Bei ersten Anzeichen einer abnormalen Änderung des Blutbildes sollte die Behandlung sofort unterbrochen werden, da die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten auch nach Behandlungsende weiter abnehmen kann.

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

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

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), kön-

nen 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 Kombination 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 prätherapeutisch bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes empfohlen.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenen, mutierten 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 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften sollte die Dosierung reduziert 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).

Lesch-Nyhan-Syndrom

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

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

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.

Vorübergehende chromosomale Veränderungen der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, nachgewiesen. Mit Ausnahme einiger sehr seltener Fälle wurden keine offensichtlichen Anzeichen körperlicher Abnormalität bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, beobachtet.

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

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 Hautkrebsarten (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.

Es gibt Berichte über hepatosplenische T-Zell-Lymphome bei CED-Patienten, die Azathioprin zusammen mit anti-TNF-Arzneimitteln anwenden.

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.

Makrophagenaktivierungssyndrom

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Verabreichung der Purinanaloga, Azathioprin und Mercaptopurin, kann mit dem Niacin-Signalweg interferieren, was potenziell zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen kann. Einige Fälle wurden unter der Anwendung von Azathioprin gemeldet, insbesondere bei Patientinnen mit CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose von Pellagra sollte bei einer Patientin mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarrhö), oder neurologischen Defiziten, darunter kognitive Verschlechterung (Demenz), erwogen werden. Eine entsprechende medizinische Versorgung mit Niacin-/Nicotinamid-Ergänzungspräparaten muss eingeleitet und eine Dosisreduzierung oder das Absetzen von Azathioprin in Betracht gezogen werden.

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

Empfängnisverhütende Maßnahmen

In präklinischen Untersuchungen war Azathioprin mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollen männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patientin-

nen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpassare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (siehe auch Abschnitt 4.6).

Xanthinoxidasehemmer

Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin verabreicht werden, muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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.

Imurek Filmtabletten enthalten Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Imurek Filmtabletten nicht einnehmen.

Imurek i. v. enthält Natrium

Imurek i. v. enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann zu einer untypischen und potenziell schädlichen Reaktion mit Lebendimpfstoffen führen. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Behandlungsende mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

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. Dies wurde im Rahmen einer Hepatitis B-Impfung bei Patienten, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Glukokortikosteroiden behandelt wurden, beobachtet. Der Impferfolg sollte daher immer mit einer Titerbestimmung überprüft werden.

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

Wirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

Ribavirin

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

Zytostatische/Myelosuppressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)

Falls möglich, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin vermieden werden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen bei Azathioprin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol vor, in denen über schwerwiegende hämatologische Störungen berichtet wird.

Einige Fallberichte weisen darauf hin, dass hämatologische Störungen bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und ACE-Inhibitoren auftreten können.

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

Allopurinol/ Oxipurinol/ Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer verringerten Verstoffwechslung der biologisch aktiven 6-Thioinosinsäure zur biologisch inaktiven 6-Thioharnsäure führt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat können den Metabolismus von Azathioprin verringern. Eine Verabreichung als Begleitmedikament wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung zu bestimmen.

Aminosalicylsäure

Es liegen *In-vitro* und *In-vivo* Hinweise vor, dass Aminosalicylsäurederivate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin das Enzym TPMT hemmen. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäurederivaten geringere Azathioprin-Dosen in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Methotrexat

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

Neuromuskuläre Blocker

Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien 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).

Wirkungen von Azathioprin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Antikoagulanzen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zu einem möglichen Einfluss von Azathioprin auf die männliche und weibliche Fertilität vor (Siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryonale Wirkungen (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 Intrauterinpassare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Es ist bekannt, dass Azathioprin und seine Metaboliten in erheblichem Maße die Plazenta und Fruchtblase passieren und so von der Mutter in den Fetus gelangen können.

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 gab Berichte von intrauteriner Wachstumsretardierung, über Frühgeburten und

niedriges Geburtsgewicht gegenüber Azathioprin vor, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. 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.

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet. Eine frühe Diagnose und das Absetzen von Azathioprin können die Auswirkungen auf den Fetus minimieren. Eine sorgfältige Beurteilung des Nutzens für die Mutter und der Auswirkungen auf den Fetus ist jedoch durchzuführen, wenn eine Schwangerschaftscholestase bestätigt wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung

der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indikation, 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 (≥ 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) einschließlich Einzelfälle, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibungen ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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).

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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 den anderen Patienten
	Sehr selten	Nach Anwendung von Azathioprin zusammen mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von durch den JC-Virus verursachter PML berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebs-erkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und <i>In-situ</i> -Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei CED-Patienten, die gleichzeitig andere anti-TNF-Arzneimittel anwenden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukozytopenie, Knochenmarkdepression
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozytenhypoplasie
	Sehr selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Reversible Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, bisweilen mit Erbrechen
	Gelegentlich	Pankreatitis
	Sehr selten	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pellagra (siehe Abschnitt 4,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase, Schwangerschaftscholestase
	Selten	Leberschäden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Haarausfall
	nicht bekannt	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensibilisierungsreaktion
Untersuchungen	Gelegentlich	Anomaler Leberfunktionstest.

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

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 immun-suppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

Berichte über akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (einige davon in Verbindung mit Chromosomenveränderungen) waren selten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Depression des Knochenmarks, die sich meistens als Leukozytopenie, manchmal auch als Thrombozytopenie und Anämie 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

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, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe auch in Abschnitt 4.8). 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 The-

rapie mit Azathioprin in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gastrointestinale Störungen nach Einnahme von Azathioprin-haltigen Tabletten treten vorwiegend in Form von Übelkeit auf. Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei einer geringen Anzahl von Patienten Übelkeit auf. Zur besseren Verträglichkeit sollten die Tabletten nach 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 Darmpereforation 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

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).

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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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.

Unbekannt: Sweet Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose), Lichtempfindlichkeitsreaktion.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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

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

Azathioprin ist teilweise dialysierbar. Trotzdem kann der Nutzen einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis eingenommen haben, nicht bewertet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE WIRKSTOFFE – Immunsuppressiva – Andere Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04A X01

Azathioprin ist ein Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und wirkt erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv. TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die de-novo-Purin-

Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN wird ebenfalls in Nucleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind

- Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

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

Die Aktivität des Azathioprin-Metaboliten 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol wurde, im Gegensatz zu 6-MP, bisher noch nicht ganz geklärt. Im Vergleich zu 6-MP scheint es allerdings in verschiedenen Systemen die Azathioprin-Aktivität zu modifizieren.

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit Myasthenia gravis erwies sich Imurek (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

Azathioprin wird unvollständig und unterschiedlich resorbiert. Die mittlere (Spannweite) absolute Bioverfügbarkeit von 6-MP nach Anwendung von 50 mg Azathioprin liegt bei 47 % (27–80 %). Das Ausmaß der Resorption von Azathioprin ist im gesamten Gastrointestinaltrakt ähnlich, einschließlich Magen, Jejunum und Blinddarm. Das Ausmaß der Resorption von 6-MP nach Anwendung von Azathioprin ist allerdings unterschiedlich und variiert je nach Lokalität der Resorption, wobei das höchste Ausmaß an Resorption im Jejunum stattfindet, gefolgt von Magen und Blinddarm.

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

Es gibt keine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Azathioprin und 6-Mercaptopurin und der therapeutischen Wirksamkeit oder Toxizität von Azathioprin.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (\pm SD) offensichtliche V_{dss} von 6-MP beträgt 0,9 (\pm 0,8) l/kg, obwohl die-

ser Wert wohl als zu niedrig anzusehen ist, da 6-MP im gesamten Körper abgebaut wird und nicht nur in der Leber.

Etwa 30 % des Azathioprins ist an Protein gebunden.

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

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 liquorgängig.

Biotransformation

Azathioprin wird *In-vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselvorgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind alle Fälle ausbleibender Wirksamkeit und/oder Myelosuppression nicht durch die Hemmung eines einzelnen Enzyms zu erklären. Die hauptsächlich für die Metabolisierung von 6-MP und der darauf basierenden Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind das polymorphe Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Überwachung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Aminosalicylsäure), Xanthinoxidase (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und Pharmakokinetische Eigenschaften: Resorption), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Ribavirin) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligte Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGNs bildet) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-hydroxy-Azathioprin. In weiteren Stoffwechselvorgängen werden außerdem verschiedene inaktive Metaboliten gebildet.

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

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

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

Eine genotypische Untersuchung kann das Allel-Muster eines Patienten bestimmen. Derzeit werden bei 95 % der Personen mit reduzierter TPMT-Aktivität 3 Allele – TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C – dafür verantwortlich gemacht. Etwa 0,3 % (1 : 300) aller Patienten haben zwei nicht funktionsfähige Allele (homozygot defizient) des TPMT-Gens und weisen keine oder nur eine gering erkennbare Enzymaktivität auf. Etwa 10 % aller Patienten haben ein nicht funktionsfähiges TPMT-Allel (heterozygot) und weisen eine geringe oder intermediäre TPMT-Aktivität auf, während 90 % aller Personen über eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionierenden Allelen verfügen. Bei einer Gruppe von etwa 2 % kann es auch zu einer sehr hohen TPMT-Aktivität kommen. Eine phänotypische Untersuchung bestimmt die Werte der Thiopurin-Nukleotide oder der TPMT-Aktivität roter Blutkörperchen und kann auch sonst weitere Informationen liefern (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eingeschränkte Leberfunktion

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).

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 100 mg ³⁵S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50 % der Radioaktivität mit dem Urin und innerhalb von 48 Stunden 12 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptbestandteil im Urin war der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure. Im Urin wurden weniger als 2 % in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamt-Clearance größer 3 l/min einer hohen Eliminationsrate. Es liegen keine Daten zur renalen Elimination oder der Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Elimination von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP liegen bei 191 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden.

6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden (6-Mercaptopurin wird in Konzentrationen von 3,4 ng/ml bis 18 ng/ml mit der Muttermilch ausgeschieden).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Personen durchgeführt (siehe Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Übergewichtige Kinder

In einer US-amerikanischen klinischen Studie wurden 18 Kinder im Alter zwischen 3 und 14 Jahren gleichmäßig in zwei Gruppen aufgeteilt; ausschlaggebend war das Gewichts-/Größen-Verhältnis größer oder kleiner der 75. Perzentile. Jedes Kind befand sich in einer Erhaltungsbehandlung mit 6-MP, wobei die Körperoberfläche Grundlage der Dosisberechnung war. Die mittlere AUC (0- ∞) von 6-MP in der Gruppe größer

der 75. Perzentile war 2,4-mal kleiner als die der Gruppe kleiner der 75. Perzentile. Daher benötigen übergewichtige Kinder unter Umständen Azathioprin-Dosen im oberen Bereich des Dosispektrums und eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung (siehe Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Nierenfunktionsstörung

Studien mit Azathioprin zeigten bei urämischen Patienten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von 6-MP im Vergleich zu Patienten mit einer transplantierten Niere. Da nur wenig über die aktiven Metaboliten von Azathioprin bei renaler Funktionsstörung bekannt ist, sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Erwägung gezogen werden (siehe Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

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

Leberfunktionsstörung

Eine Azathioprin-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche alle eine transplantierte Niere hatten, und in drei Gruppen eingeteilt waren: Patienten ohne Lebererkrankung, Patienten mit Leberfunktionsstörung (aber ohne Zirrhose) und Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose. Die Studie zeigte, dass der 6-Mercaptopurin-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (aber ohne Zirrhose) 1,6-mal höher und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose 6-mal höher war. Daher sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryoletale 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.

Mutagenität

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

Kanzerogenität

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum Zweifachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung und in niedrigeren Dosierungen an immungeschwächte Mäuse verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome und Plattenepitheltumore und Karzinome auf. verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumoren (Ratte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Imurek 25 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Hypromellose, Macrogol 400, Titan-dioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

Imurek 50 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Hypromellose, Macrogol 400

Imurek i. v.

Natriumhydroxid

Der Natriumionengehalt der Injektionszubereitung beträgt ungefähr 4,5 mg (0,2 mVal).

6.2 Inkompatibilitäten

Imurek 25 mg/50 mg Filmtabletten

Nicht zutreffend.

Imurek i. v.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter 6.6 aufgeführten Arzneimitteln, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Imurek 25 mg/50 mg Filmtabletten

5 Jahre

Imurek i. v.

3 Jahre

Die aus der Auflösung des Inhaltes einer Durchstechflasche *Imurek i. v.* in 5 ml bis 15 ml Wasser für Injektionszwecke erhaltene Lösung ist bei 5 °C bis 25 °C bis zu 5 Tage stabil.

Infusionslösungen, die aus 5 ml der konzentrierten *Imurek*-Lösung und 20 ml bis 200 ml der angegebenen Verdünnungsmittel hergestellt werden, sind bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) über 24 Stunden stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Imurek 25 mg Filmtabletten

Imurek 25 mg Filmtabletten sind in opaken PVC/Aluminium-Durchdrückpackungen zu 100 Filmtabletten oder 50 Filmtabletten erhältlich.

Imurek 50 mg Filmtabletten

Imurek 50 mg Filmtabletten sind in opaken PVC/Aluminium-Durchdrückpackungen zu 100 Filmtabletten oder 50 Filmtabletten erhältlich.

Imurek i. v.

Imurek i. v. ist als weißes, gefriergetrocknetes Pulver erhältlich.

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 *Imurek* Filmtabletten oder *Imurek i. v.* sollte das verantwortliche medizinische Fachpersonal die Richtlinien zum Umgang mit zytotoxischen Substanzen im Einklang mit aktuellen lokalen Empfehlungen oder Vorschriften beachten.

Imurek 25 mg/50 mg Filmtabletten

Die Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden. Solange der Filmüberzug unbeschädigt ist, besteht kein Risiko bei der Handhabung der Filmtabletten sowie keine Erfordernis zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen.

Imurek-Tabletten sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Imurek i. v.

Vor Anwendung sollte *Imurek i. v.* entweder durch einen Apotheker oder unter dessen Aufsicht zubereitet werden, oder durch eine speziell geschulte Person, die mit dessen Eigenschaften vertraut ist und Erfahrung in der sicheren Handhabung vergleichbarer Präparate hat.

Vor Anwendung sollte *Imurek i. v.* unter aseptischen Bedingungen in einer Apotheke zubereitet werden, die über eine geeignete Sicherheitswerkbank verfügt, welche sowohl ausreichenden Schutz für die zubereitende Person als auch das Produkt selbst bietet und vorzugsweise nur zur Herstellung zytotoxischer Präparate verwendet wird. Steht eine solche Einrichtung nicht zur Verfügung, kann auch ein speziell dafür vorgesehenes Nebenraum einer Station oder Klinik verwendet werden.

Das für die Zubereitung von *Imurek i. v.* zuständige Personal sollte folgende Schutzkleidung tragen:

- Geeignete Einweg-PVC-Handschuhe (Gummihandschuhe sind nicht ausreichend)
- Geeignete chirurgische Gesichtsmaske
- Schutzbrille oder -gläser, welche nach Gebrauch gründlich mit Wasser gespült werden sollten
- Einweg-Schürzen. In einer aseptischen Arbeitsumgebung wird andere geeignete Kleidung erforderlich sein.

Verschüttetes sollte sofort durch Aufwischen mit feuchten Einweg-Papiertüchern entfernt werden, die dann im Beutel für Gefahrgut entsorgt werden müssen. Kontaminierte Oberflächen sollten mit reichlich Wasser gewaschen werden.

Bei Kontakt von *Imurek i. v.* mit der Haut sollte die Hautpartie gründlich mit Seife und reichlich kaltem Wasser gewaschen werden.

Bei Kontakt mit den Augen sind diese sofort mit einer Natriumchlorid-Augenwaschlösung auszuspülen und unmittelbar danach muss ein Arzt aufgesucht werden. Falls keine Natriumchlorid-Lösung zur Verfügung steht, kann auch eine große Menge sauberen Leitungswassers verwendet werden.

Herstellung der *Imurek*-Lösungen:

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch Zugabe von 5 ml bis 15 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die resultierende Lösung ist alkalisch (pH 10 bis 12).

Sollten bei der Auflösung oder der darauf folgenden Verdünnung Trübungen oder Auskristallisationen auftreten, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Für die weitere Verdünnung der konzentrierten Imurek-Lösung können folgende Infusionslösungen eingesetzt werden:

- Natriumchlorid (0,45%ig oder 0,9%ig)
- Natriumchlorid (0,18%ig) zusammen mit Glucose (4%ig)

Andere Infusionslösungen werden nicht empfohlen. Die Imurek-Infusionslösung ist unmittelbar vor Gebrauch herzustellen und jeglicher Rest zu verwerfen.

Infusionslösungen, die aus 5 ml der konzentrierten Imurek-Lösung und 20 ml bis 200 ml der angegebenen Verdünnungsmittel hergestellt werden, haben einen pH-Wert von ca. 8,0 bis 9,5.

Zur Anwendung der Imurek-Lösungen siehe Abschnitt 4.2.

Entsorgung

Imurek *i. v.*-Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen (z. B. tief vergraben oder Hochtemperaturverbrennung).

Die Entsorgung scharfer Gegenstände wie Nadeln, Spritzen, Verabreichungssets und Ampullen sollte in stabilen Behältern erfolgen, die mit einem geeigneten Gefahrenhinweis versiegelt sind. Das für die Entsorgung zuständige Personal sollte über die einzuhaltenden Vorsichtsmaßnahmen informiert sein und das Material sollte entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt werden, unter anderem durch Verbrennung.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Imurek 25 mg Filmtabletten
Zul.-Nr.: 6101735.01.00

Imurek 50 mg Filmtabletten
Zul.-Nr.: 6101735.00.00

Imurek i. v.
Zul.-Nr.: 6101758.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

30. November 2004

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt