

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe, bikonvexe Tabletten mit Filmüberzug von ca. 8 mm Durchmesser und mit der Prägung „AE50“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin wird als immunsupprimierender Antimetabolit entweder allein angewendet oder, was üblicher ist, in Kombination mit anderen Arzneimitteln (in der Regel Kortikosteroiden) und Verfahren, welche die Immunantwort beeinflussen. Die therapeutische Wirkung kann sich erst nach Wochen oder Monaten zeigen und einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hohen Dosen und Langzeitanwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

Azathioprin-ratiopharm[®] ist in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen immunsuppressiven Arzneimitteln und Verfahren angezeigt, um das Überleben von Organtransplantaten wie Nieren-, Herz- und Lebertransplantaten zu verbessern. Außerdem verringert es den Kortikosteroidbedarf von Nierentransplantatempfängern.

Azathioprin-ratiopharm[®] wird zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen von entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten angewendet, bei denen eine Kortikosteroidtherapie erforderlich ist, bei Patienten, die eine Kortikosteroidtherapie nicht vertragen, oder bei Patienten, bei denen die Erkrankung gegenüber einer anderen Standarderstlinientherapie refraktär ist.

Azathioprin-ratiopharm[®], wurde mit klinischem Nutzen (der eine Verringerung der Dosis oder das Absetzen von Kortikosteroiden einschließen kann) bei einem Teil der Patienten eingesetzt (entweder allein oder meist in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Verfahren) die an folgenden Erkrankungen leiden:

- schwere rheumatoide Arthritis
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmun-chronisch-aktive Hepatitis
- Pemphigus vulgaris
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmun-hämolytische Anämie
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

Dosierung

Erwachsene

Transplantate

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

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

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

Andere Anwendungsgebiete

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag und soll innerhalb dieses Bereichs an das klinische Ansprechen (das u. U. erst nach Wochen oder Monaten erkennbar ist) und die hämatologische Verträglichkeit angepasst werden.

Wenn die therapeutische Wirkung eingetreten ist, soll eine Reduzierung auf die niedrigste Dosis, mit der diese Wirkung erhalten werden kann, in Erwägung gezogen werden. Wenn nach 3-monatiger Behandlung keine Besserung eintritt, soll in Erwägung gezogen werden, Azathioprin abzusetzen. Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sollte jedoch eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten in Betracht gezogen werden, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung möglicherweise erst nach drei bis vier Behandlungsmonaten zu erkennen ist.

Die erforderliche Erhaltungsdosis kann je nach zu behandelnder klinischer Indikation und dem individuellen Ansprechen des Patienten sowie der hämatologischen Verträglichkeit zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen.

Kinder und Jugendliche

Transplantate

Die Dosierung bei Kindern ist die gleiche, wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene - Transplantate).

Andere Anwendungsgebiete

Die Dosierung bei Kindern ist die gleiche, wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene - Andere Anwendungsgebiete).

Kinder mit Übergewicht

Kinder, die als übergewichtig eingestuft werden, benötigen unter Umständen eine Dosis im oberen Bereich des Dosispektrums. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die Erfahrungen bezüglich der Verabreichung von Azathioprin bei älteren Patienten sind begrenzt. Auch wenn die verfügbaren Daten nicht auf eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen bei älteren Patienten als bei anderen mit Azathioprin behandelten Patienten hinweisen, ist es ratsam, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion eine Reduzierung der Dosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von Azathioprin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht formell untersucht wurde, können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Da eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer langsameren Elimination von Azathioprin und dessen Metaboliten führen kann, ist zu erwägen, die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren. Die Patienten sollten auf dosisabhängige Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Da die Pharmakokinetik von Azathioprin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht formell untersucht wurde, können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Da eine eingeschränkte Leberfunktion zu einer verminderten Elimination von Azathioprin und dessen Metaboliten führen kann, ist zu erwägen, die Anfangsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu reduzieren. Die Patienten sollten auf dosisabhängige Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit TPMT-Mangel

Patienten, die erblich bedingt eine geringe oder keine Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko für eine schwere durch Azathioprin bedingte Toxizität bei üblichen Azathioprin-Dosen und benötigen im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduzierung. Die optimale Anfangsdosis für Patienten, die einen homozygoten Mangel aufweisen, wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die meisten Patienten mit heterozygotem TPMT-Mangel können die empfohlenen Azathioprin-Dosen vertragen, bei einigen ist jedoch möglicherweise eine Dosisreduzierung erforderlich. Es sind genotypische und phänotypische Tests der TPMT verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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 Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wenn Xanthinoxidase-Hemmer wie Allopurinol zusammen mit Azathioprin angewendet werden, ist es von entscheidender Bedeutung, dass nur 25 % der üblichen Dosis von Azathioprin gegeben werden, da Allopurinol die Abbaurate von Azathioprin vermindert (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtablette(n) sollte(n) unzerkaut zusammen mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) geschluckt werden. Die Einnahme kann mit Nahrung oder auf nüchternen Magen erfolgen, allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei manchen Patienten Übelkeit auf. Bei oraler Verabreichung scheint eine Übelkeit gelindert zu werden, wenn die Filmtablette(n) nach einer Mahlzeit eingenommen wird/werden. Allerdings kann bei der Verabreichung nach dem Essen die orale Resorption verringert sein. Daher sollte bei dieser Art der Verabreichung eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Filmtablette(n) sollte(n) nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Sie sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Verzehr von Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Halbierung der Filmtablette sollte vermieden werden. Falls notwendig, sollte für eine angemessene Dauerdosierung eine 25-mg-Stärke verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Azathioprin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Eine Überempfindlichkeit gegen 6-Mercaptopurin sollte den behandelnden Arzt auf eine mögliche Überempfindlichkeit gegen Azathioprin aufmerksam machen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Immunisierung mit Lebendvakzinen kann bei immungeschwächten Patienten Infektionen hervorrufen. Daher wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Azathioprin keine Lebendvakzine verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

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

Überwachung

Die Anwendung von Azathioprin ist potenziell mit Risiken verbunden. Deshalb sollte das Arzneimittel nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Überwachung des hämatologischen Ansprechens und die Reduktion der Erhaltungsdosis auf die für das klinische Ansprechen erforderliche Mindestdosis gelegt werden.

In den ersten 8 Wochen der Therapie sollte ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung wöchentlich angefertigt werden, bei höherer Dosis oder Vorliegen einer schweren Nieren- und/oder Lebererkrankung auch häufiger. Die Häufigkeit der Blutbildkontrollen kann im weiteren Verlauf der Therapie reduziert werden, wobei jedoch empfohlen wird, monatlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle 3 Monate.

Nach dem ersten Anzeichen einer auffälligen Veränderung im Blutbild ist die Behandlung unverzüglich abzubrechen, da die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten nach Behandlungsende weiter abnehmen kann.

Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, müssen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über alle Anzeichen einer Infektion, über unerwartete Blutergüsse oder Blutungen oder über andere Anzeichen einer Knochenmarkdepression zu informieren. Eine Knochenmarkdepression ist nach raschem Absetzen von Azathioprin reversibel.

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

Azathioprin ist hepatotoxisch; aus diesem Grund sind die Leberfunktionswerte während der gesamten Behandlung routinemäßig zu überwachen. Bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen sowie bei Patienten, die sich einer anderen möglicherweise hepatotoxischen Therapie unterziehen, werden häufigere Untersuchungen empfohlen. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten von Gelbsucht die Behandlung mit Azathioprin unverzüglich abzusetzen.

Einige Patienten haben einen angeborenen Mangel des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT). Diese Patienten können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren und neigen dazu, nach Einleiten der Behandlung mit Azathioprin eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt sein. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen berichtet, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Manche Labors bieten Tests auf TPMT-Mangel an. Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass mit diesen Tests sämtliche Patienten, bei denen das Risiko einer schweren Toxizität besteht, ermittelt werden können. Daher ist eine engmaschige Überwachung der Blutwerte dennoch erforderlich. Die Dosis von Azathioprin muss bei einer Kombination mit anderen Arzneimitteln, deren primäre oder sekundäre Toxizität in einer Myelosuppression besteht, möglicherweise gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Überempfindlichkeit

Patienten, die in der Vergangenheit eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen 6-Mercaptopurin hatten, sollte nicht empfohlen werden, dessen Prodrug Azathioprin anzuwenden und umgekehrt, ausgenommen, durch einen allergologischen Test wurde die Überempfindlichkeit gegen das ursächliche Arzneimittel bestätigt und der allergologische Test auf das andere Arzneimittel war negativ.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung:

Bei der Verabreichung von Azathioprin an Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist eine Senkung der Anfangsdosis in Erwägung zu ziehen, und die hämatologische Reaktion ist sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) keinen Nutzen hat. Aufgrund der Stoffwechselanomalien bei diesen Patienten ist es nicht ratsam, Azathioprin bei diesen Patienten anzuwenden.

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. Außer in extrem seltenen Fällen wurden bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten keine offensichtlichen körperlichen Anzeichen einer Veränderung beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Es wurde gezeigt, dass Azathioprin und langwelliges ultraviolettes Licht bei Patienten, die wegen einer Reihe von Erkrankungen mit Azathioprin behandelt werden, eine synergistische klastogene Wirkung haben.

Karzinogenität

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (melanozytär und nicht-melanozytär), Sarkome (Kaposi-Sarkom und Nicht-Kaposi-Sarkom) sowie In-situ-Karzinom der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde darüber 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 vorsichtig angewendet werden, da dieses zu lymphoproliferativen Erkrankungen, unter anderem mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

Bei Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, besteht möglicherweise ein Risiko für eine Überimmunsuppression. Daher sind derartige Therapien bei der niedrigsten wirksamen Dosis aufrechtzuerhalten.

Ebenso wie bei Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten von Hautkreberkrankungen sollte die Exposition gegenüber Sonnen- und UV-Licht beschränkt werden und Patienten sollten schützende Kleidung tragen und eine Sonnenschutzcreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor verwenden.

Es gibt Berichte über hepatosplenische T-Zell-Lymphome bei Anwendung von Azathioprin entweder allein oder in Kombination mit Anti-TNF-Arzneimitteln oder anderen Immunsuppressiva. Obwohl die meisten gemeldeten Fälle von Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen stammen, wurden auch von anderen Populationen Fälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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. Vorsicht ist vor allem in Bezug auf Folgendes geboten:

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 und eine unterstützende Behandlung einschließen können.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

PML, eine durch das JC-Virus verursachte opportunistische Infektion, wurde bei Patienten berichtet, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Eine Therapie mit Immunsuppressiva ist bei den ersten auf PML hinweisenden Anzeichen oder Symptomen zu unterbrechen und es muss eine angemessene Untersuchung erfolgen, um eine Diagnose zu stellen (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Hepatitis-B-Trägern (definiert als Patienten mit Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens [HBsAg] für mehr als sechs Monate) oder Patienten mit einer dokumentierten früheren HBV-Infektion, die Immunsuppressiva erhalten, besteht das Risiko einer Reaktivierung der HBV-Replikation mit asymptomatischen Anstiegen von HBV-DNA- und ALT-Spiegeln im Serum. Gegebenenfalls sind die lokalen Leitlinien, einschließlich einer prophylaktischen Therapie mit oralen Anti-HBV-Wirkstoffen, zu berücksichtigen.

Neuromuskuläre Blocker

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Azathioprin gleichzeitig mit neuromuskulären Blockern wie Tubocurarin, Atracurium, Rocuronium, Cisatracurium oder Suxamethonium (auch unter dem Namen Succinylcholin bekannt) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). Narkosefachärzte sollten vor einem operativen Eingriff überprüfen, ob ihre Patienten mit Azathioprin behandelt werden.

Sonstiger Bestandteil

Natrium

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

Wenn die Filmtablette halbiert werden muss, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettenstaub oder den Bruchflächen vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebensmittel, Milch und Milchprodukte

Die Verabreichung von Azathioprin mit der Nahrung kann möglicherweise die systemische Exposition geringfügig verringern; wahrscheinlich ist dies jedoch klinisch nicht bedeutsam (siehe Abschnitt 4.8). Deswegen kann Azathioprin mit der Nahrung oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Die Dosis darf nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase enthalten, ein Enzym, das 6-Mercaptopurin metabolisiert und somit unter Umständen zu reduzierten Plasmaspiegeln von 6-Mercaptopurin führen könnte (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann zu einer atypischen und möglicherweise schädlichen Reaktion auf Lebendvakzine führen. Daher wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Azathioprin keine Lebendvakzine erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine verminderte Reaktion auf abgetötete Vakzine ist wahrscheinlich. Eine derartige Reaktion auf einen Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten, die mit Azathioprin und Steroiden in Kombination behandelt wurden, beobachtet.

Eine kleine klinische Studie hat gezeigt, dass Azathioprin in der üblicherweise eingesetzten Dosierung die Wirkung eines polyvalenten Pneumokokken-Impfstoffes nicht nachteilig beeinflusst. Dies wurde anhand der mittleren, gegen das Kapselantigen gerichteten Antikörperkonzentration überprüft.

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Azathioprin

Ribavirin

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

Zytostatika/Myelosuppressiva (siehe Abschnitt 4.4)

Sofern möglich, ist die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln, die möglicherweise eine myelosuppressive Wirkung haben, wie z. B. Penicillamin, zu vermeiden. Es gibt widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führten.

Es gab mitunter Fallberichte, die die Vermutung nahelegen, dass aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin und ACE-Hemmern hämatologische Anomalien auftreten können.

Es wurde darauf hingewiesen, dass Cimetidin und Indometacin möglicherweise myelosuppressive Wirkungen haben, die unter Umständen durch die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin verstärkt werden.

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidase-Hemmer

Die Aktivität von Xanthinoxidase wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer reduzierten Umwandlung von biologisch aktiver 6-Thioinosinsäure in biologisch inaktive 6-Thioharnsäure führt.

Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin angewendet werden, ist die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf nichtklinischen Daten können andere Xanthinoxidase-Hemmer, wie z. B. Febuxostat, die Aktivität von Azathioprin verlängern, was unter Umständen zu einer verstärkten Knochenmarkdepression führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, da nicht genügend Daten vorliegen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.

Aminosalicylsäure-Derivate

Es liegen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten vor, die darauf hinweisen, dass Aminosalicylsäure-Derivate (z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin) das Enzym TPMT hemmen. Daher ist die Gabe niedrigerer Azathioprin-Dosen in Erwägung zu ziehen, wenn eine gleichzeitige Anwendung mit Aminosalicylsäure-Derivaten erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Methotrexat (20 mg/m² oral) vergrößerte die AUC von 6-Mercaptopurin um ca. 31 %, und Methotrexat (2 g/m² bzw. 5 g/m² intravenös) vergrößerte die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 %.

Infliximab

Eine Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Infliximab wurde beobachtet. Bei Patienten, die fortlaufend Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach einer Infliximab-Infusion zu einem temporären Anstieg des 6-TGN-Spiegels (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und zu einer Verringerung der mittleren Leukozytenzahl mit einer Normalisierung der Spiegel nach 3 Monaten.

Neuromuskuläre Blocker

Klinische Hinweise deuten darauf hin, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie z. B. Curare, D-Tubocurarin und Pancuronium antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die durch nicht-depolarisierende Mittel verursachte neuromuskuläre Blockade aufhebt und die durch depolarisierende Mittel verursachte neuromuskuläre Blockade verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Azathioprin auf andere Arzneimittel

Antikoagulantien

Nach der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin wurde über eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocumarol berichtet. Daher können höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich sein. Werden gleichzeitig mit Azathioprin Antikoagulantien verabreicht, ist eine engmaschige Kontrolle mittels Koagulationstests empfehlenswert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die spezifische Wirkung von Azathioprin auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

Schwangerschaft

Erhebliche Mengen von Azathioprin und seinen Metaboliten passieren die Plazenta und die Fruchtblase und können somit von der Mutter auf den Fötus übertragen werden.

Azathioprin darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung an Schwangere oder Frauen verabreicht werden, die demnächst schwanger werden könnten.

Es gibt widersprüchliche Erkenntnisse zur Teratogenität von Azathioprin beim Menschen.

Wie bei jeder anderen zytotoxischen Chemotherapie sollten adäquate Verhütungsmethoden angewandt werden, wenn einer der beiden Partner mit Azathioprin behandelt wird.

Mutagenität

Chromosomale Veränderungen, die im Laufe der Zeit verschwanden, wurden in Lymphozyten von Kindern nachgewiesen, deren Eltern mit Azathioprin behandelt wurden. Außer in extrem seltenen Fällen wurden bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten keine offensichtlichen körperlichen Anzeichen einer Veränderung beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Azathioprin und langwelliges ultraviolettes Licht bei Patienten, die wegen einer Reihe von Erkrankungen mit Azathioprin behandelt werden, eine synergistische klastogene Wirkung haben (siehe Abschnitt 4.4).

Mitunter wurde nach mütterlicher Exposition gegenüber Azathioprin über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht berichtet, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Darüber hinaus liegen Daten zu spontanen Fehlgeburten sowohl nach Exposition der Mutter als auch nach Exposition des Vaters vor.

Bei einigen Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin einnahmen, wurde über Leukopenie und/oder Thrombozytopenie berichtet. Während der Schwangerschaft ist hinsichtlich der hämatologischen Überwachung der Mutter besondere Sorgfalt geboten.

Stillzeit

6-Mercaptopurin wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die abgegebenen Mengen von 6-Mercaptopurin in die Muttermilch gering sind. Auf der Basis der begrenzten verfügbaren Daten wird von keinem Risiko für Neugeborene/Säuglinge ausgegangen; allerdings kann es auch nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass Frauen, die mit Azathioprin behandelt werden, auf das Stillen verzichten, sofern der Nutzen das potenzielle Risiko nicht überwiegt.

Falls eine Entscheidung für das Stillen getroffen wird, muss der Säugling engmaschig auf Anzeichen von Immunsuppression, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hepatotoxizität, Pankreatitis oder auf andere Symptome einer Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin überwacht werden, da 6-Mercaptopurin ein starkes Immunsuppressivum ist.

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

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Aus den pharmakologischen Eigenschaften von Azathioprin lässt sich keine nachteilige Wirkung auf diese Aktivitäten ableiten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel liegen keine neueren klinischen Daten vor, die zur Ermittlung der Häufigkeit von Nebenwirkungen herangezogen werden können. Je nach Anwendungsgebiet können die Nebenwirkungen mit unterschiedlicher Inzidenz auftreten.

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten**ratiopharm**

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind unter anderem Knochenmarkdepression, die sich überwiegend als Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie äußert; Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen; lebensbedrohliche Leberschädigung; Überempfindlichkeit; Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10),

Häufig (≥ 1/100 und < 1/10),

Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100),

Selten (≥ 1/10000 und < 1/1000),

Sehr selten (< 1/10000),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Sehr häufig</i>	Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen (bei Transplantatempfängern, die mit Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt werden)
	<i>Gelegentlich</i>	Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen (bei anderen Patienten)
	<i>Sehr selten</i>	Nach der Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von PML, die durch das JC-Virus verursacht wurde, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<i>Selten</i>	Neoplasien einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und Nicht-Melanome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und Nicht-Kaposi-Sarkom) und Zervixkarzinom in situ, akuter myeloischer Leukämie und Myelodysplasie (siehe Abschnitt 4.4).
	<i>Nicht bekannt</i>	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig</i>	Knochenmarkdepression, Leukopenie
	<i>Häufig</i>	Thrombozytopenie
	<i>Gelegentlich</i>	Anämie
	<i>Selten</i>	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozytenhypoplasie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit
	<i>Sehr selten</i>	Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr selten</i>	Pneumonitis (reversibel)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Übelkeit
	<i>Gelegentlich</i>	Pankreatitis
	<i>Sehr selten</i>	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, Diarrhö (schwer) bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Cholestase
	<i>Selten</i>	Lebensbedrohliche Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Selten</i>	Alopezie
	<i>Nicht bekannt</i>	Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose), Lichtempfindlichkeitsreaktion
Untersuchungen	<i>Gelegentlich</i>	Leberfunktionstest anomal

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (insbesondere Kortikoide) erhielten, weisen eine erhöhte Infektionsanfälligkeit gegenüber Viren, Pilzen und Bakterien auf, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen mit sowie Reaktivierung von VZV, Hepatitis B und anderen Infektionserregern (siehe Abschnitt 4.4).

Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

In seltenen Fällen wurde über akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie berichtet (manche Fälle im Zusammenhang mit chromosomalen Veränderungen).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Azathioprin kann mit einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Unterdrückung der Knochenmarkfunktion, die sich am häufigsten als Leukopenie, aber mitunter auch als Anämie und Thrombozytopenie sowie selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert, verbunden sein. Diese Erkrankungen treten insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myelotoxizität auf, wie z. B. bei Patienten mit TPMT-Mangel und Nieren- oder Leberfunktionsstörung sowie bei Patienten, die die Azathioprin-Dosis nicht reduzieren, wenn sie gleichzeitig eine Allopurinol-Therapie erhalten.

Im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie sind mitunter reversible, dosisabhängige Anstiege des mittleren Erythrozytenvolumens und des Hämoglobingehalts in den roten Blutkörperchen aufgetreten. Megaloblastische Veränderungen des Knochenmarks wurden ebenfalls beobachtet, aber schwere megaloblastische Anämie und Erythrozytenhypoplasie sind selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Nach der Anwendung von Azathioprin als Tabletten und als Injektion wurden gelegentlich mehrere verschiedene klinische Syndrome beschrieben, die idiosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeit zu sein scheinen. Klinische Merkmale sind unter anderem allgemeines Unwohlsein, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Hautausschlag, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung und Cholestase (siehe Leber- und Gallenerkrankungen).

In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt.

Sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs haben in den meisten Fällen zu einer Erholung geführt.

Zu den sehr selten gemeldeten Todesfällen haben andere ausgeprägte Grunderkrankungen beigetragen.

Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin als Tabletten oder Injektion muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei einigen Patienten tritt nach der ersten Anwendung von Azathioprin Übelkeit auf. Bei oraler Anwendung scheint die Übelkeit bei Gabe der Tabletten nach einer Mahlzeit reduziert zu sein. Die Einnahme von Azathioprin-Tabletten nach einer Mahlzeit kann jedoch eine verminderte orale Resorption zur Folge haben, weshalb nach einer solchen Anwendung eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Erwägung gezogen werden sollte (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2).

Schwerwiegende Komplikationen einschließlich Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ätiologie ist jedoch nicht eindeutig geklärt, und hochdosierte Kortikosteroide könnten eine Rolle spielen. Bei Patienten, die Azathioprin zur Behandlung einer entzündlichen Darmerkrankung erhielten, wurde über schwere Diarrhö berichtet, die bei Re-Exposition erneut auftrat. Bei einer Exazerbation dieser Symptome sollte bei der Behandlung dieser Patienten der mögliche Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht gezogen werden.

Bei einem kleinen Anteil der Patienten wurde unter Azathioprin-Therapie über das Auftreten von Pankreatitis berichtet, insbesondere nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestase und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üblicherweise nach Absetzen der Behandlung reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Seltene, aber lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden hauptsächlich bei Transplantationspatienten beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Venenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen konnte durch Unterbrechen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder andauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Haarausfall wurde in einigen Fällen bei Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, beschrieben. In vielen Fällen setzte eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein.

Kinder und Jugendliche

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die Hauptsymptome einer Überdosierung mit Azathioprin sind ungeklärte Infektionen, Ulzeration des Rachens, Blutergüsse und Blutungen infolge einer Knochenmarkdepression, die ihr Maximum 9 bis 14 Tage nach der Überdosierung erreichen kann. Diese Symptome sind eher nach länger dauernder Überdosierung, als nach einer einzelnen akuten Überdosierung zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der eine einzelne Überdosis von 7,5 g Azathioprin eingenommen hatte. Die toxischen Sofortsymptome dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von leichter Leukopenie und einer leichten Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

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

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

Auch wenn Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Stellenwert einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein Prodrug von 6-Mercaptopurin (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt aber als Purin-Antagonist und muss nach zellulärer Aufnahme intrazellulär zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) umgewandelt werden, um seine immunsuppressive Wirkung zu entfalten. TGN und andere Metabolite (z. B. 6-Methylmercaptapurin-Ribonukleotide) hemmen die De-novo-Purinsynthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN werden auch in Nucleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Wirkstoffs beiträgt.

Die Wirkung des Methylnitroimidazol-Spaltproduktes, eines Metaboliten von Azathioprin, aber nicht 6-MP, ist bisher nicht eindeutig geklärt. In mehreren Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es wurden zwar keine Untersuchungen zur Auswirkung von Nahrungsmitteln auf Azathioprin durchgeführt, allerdings liegen Daten aus pharmakokinetischen Studien mit 6-Mercaptopurin vor, die für Azathioprin relevant sind. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-Mercaptopurin lag nach einer Verabreichung mit Nahrung und Milch um etwa 27 % niedriger als nach einer nächtlichen Nüchternphase. 6-Mercaptopurin ist in Milch aufgrund des Vorhandenseins von Xanthinoxidase nicht stabil (Abbau von 30 % innerhalb von 30 Minuten) (siehe Abschnitt 4.2). Azathioprin kann zusammen mit Nahrung oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Allerdings sollten Patienten sich auf eine Art der Anwendung festlegen. Die Dosis sollte nicht mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

Nach oraler Verabreichung von [35S]-Azathioprin wurde die maximale Radioaktivität im Plasma nach 1 bis 2 Stunden erreicht und mit einer Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden abgebaut. Dies ist keine Schätzung der Halbwertszeit von Azathioprin selbst, sondern spiegelt die Elimination von Azathioprin und der [35S]-haltigen Metaboliten der Substanz aus dem Plasma wider. In Folge der rapiden und umfassenden Biotransformation von Azathioprin besteht nur ein Bruchteil der im Plasma gemessenen Radioaktivität aus nicht-verstoffwechselter Substanz. Studien zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Azathioprin und 6-Mercaptopurin nach intravenöser Verabreichung von Azathioprin schätzen die mittlere Plasmahalbwertszeit von Azathioprin auf 6 bis 28 Minuten und die mittlere Plasmahalbwertszeit von 6-Mercaptopurin auf 38 bis 114 Minuten nach intravenöser Verabreichung der Substanz.

Azathioprin wird hauptsächlich als 6-Thioharnsäure in den Urin ausgeschieden. Auch 1 Methyl-4 Nitro-5 Thioimidazol wurde im Urin als untergeordnetes Ausscheidungsprodukt nachgewiesen. Dies würde darauf hinweisen, dass Azathioprin nicht ausschließlich nukleophil an der 5 Position des Nitroimidazolrings in 6-Mercaptopurin und 1 Methyl-4 Nitro-5 (S-Glutathionyl)imidazol aufgespalten wird, sondern ein kleiner Teil der Substanz unter Umständen zwischen dem Schwefel-Atom und dem Purinring gespalten wird. Nur eine geringe Menge der verabreichten Azathioprin-Dosis wird unverändert in den Urin ausgeschieden.

Biotransformation

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur von 6-Mercaptopurin 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 – nachgewiesen. 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 daher eine geringe oder intermediäre TPMT-Aktivität auf, während 90 % aller Personen über eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionsfähigen Allelen verfügen. Möglicherweise gibt es auch eine Gruppe von etwa 2 %, bei der es zu einer sehr hohen TPMT-Aktivität kommt. Eine phänotypische Untersuchung bestimmt die Werte der Thiopurin-Nukleotide oder der TPMT-Aktivität roter Blutkörperchen und kann zusätzliche Informationen liefern (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche – 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 die Frage, ob das Gewichts-Größen-Verhältnis größer oder kleiner als das 75. Perzentil war. Jedes Kind befand sich in einer Erhaltungsbehandlung mit 6-Mercaptopurin, wobei die Körperoberfläche Grundlage der Dosisberechnung war. Die mittlere AUC (0-∞) von 6-Mercaptopurin in der Gruppe größer als das 75. Perzentil war 2,4 mal kleiner als die der Gruppe kleiner als das 75. Perzentil. Daher können übergewichtige Kinder Azathioprin-Dosen im oberen Bereich des Dosispektrums benötigen und eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Studien mit Azathioprin zeigten bei urämischen Patienten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von 6-Mercaptopurin im Vergleich zu Patienten mit einer transplantierten Niere. Da nur wenig über die aktiven Metaboliten von Azathioprin bei Nierenfunktionsstörung bekannt ist, sollte eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Azathioprin und/oder seine Metabolite werden durch Hämodialyse entfernt, wobei etwa 45 % der radioaktiven Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse entfernt werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurde eine Azathioprin-Studie an drei Gruppen von Patienten mit transplantierte Niere durchgeführt: 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 Dosisreduktion bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität

Studien mit Azathioprin an trächtigen Ratten, Mäusen und Kaninchen in Dosen zwischen 5 und 15 mg/kg Körpergewicht/Tag über den Zeitraum der Organogenese haben fetale Anomalien unterschiedlichen Grades ergeben. Teratogenität trat bei Kaninchen bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag auf.

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose, D-Mannitol, Maisstärke, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Octadecylhydrogenfumarat-Natriumsalz.

Filmüberzug

Hypromellose, Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterstreifen

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Filmtabletten mit unbeschädigtem Filmüberzug besteht kein Risiko. In diesem Fall besteht keine Notwendigkeit für spezielle Vorsichtsmaßnahmen.

Dagegen sollte die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe in strikter Übereinstimmung mit den Richtlinien erfolgen, wenn die Filmtabletten durch das Pflegepersonal halbiert wurden.

Azathioprin Filmtabletten sind gemäß den geltenden örtlichen Vorschriften zur Beseitigung gefährlicher Substanzen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

47311.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2009

Azathioprin-ratiopharm[®] 50 mg Filmtabletten

ratiopharm

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig