

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten
Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten
 Wirkstoff: Azathioprin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten
 1 Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten
 Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AE25“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten
 Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AE50“ auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Üblicherweise dient Azathioprin in immunsuppressiven Behandlungskonzepten als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Substanzen, die den Hauptpfeiler der Behandlung (Basis-Immunsuppression) darstellen.

Azathioprin ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Kortikosteroide nicht vertragen oder Steroid-abhängig sind und bei denen trotz hoher Dosen von Kortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)) nicht kontrolliert werden kann
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Autoimmunhepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- Pemphigus vulgaris
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie hervorgerufen durch IgG-Wärmeautoantikörper
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Organtransplantation

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime beträgt die orale Anfangsdosis in

der Regel bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Behandlung aufgrund eines möglichen Abstoßungsrisikos auf unbestimmte Zeit fortzusetzen ist, auch wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Andere Anwendungsgebiete

In der Regel beträgt die Anfangsdosis 1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Sie sollte der therapeutischen Wirkung, die u. U. erst nach Wochen oder Monaten eintritt, und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Eine schrittweise Steigerung der Dosis (wöchentlich um 25 oder 50 mg) beugt möglicherweise leichten Nebenwirkungen vor und wird daher empfohlen. Für die Behandlung der aktiven Autoimmunhepatitis liegt die Anfangsdosis gewöhnlich zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag und die Erhaltungsdosis bis zu 2 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, soll die Dosis auf die kleinstmögliche Menge reduziert werden, die zum Fortbestehen der therapeutischen Wirkung erforderlich ist. Wenn innerhalb von 3–4 Monaten keine Besserung im Zustand des Patienten eintritt, soll ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Die nötige Erhaltungsdosis kann je nach Indikation und individueller Reaktion des Patienten einschließlich seiner hämatologischen Toleranz zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und/oder einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung sollen Dosen im unteren Bereich des normalen Dosispektrums gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) die Behandlung der juvenilen idiopathischen Polyarthritis, Dermatomyositis, Polyarteriitis nodosa und des systemischen Lupus erythematodes mit Azathioprin zu empfehlen. Hinsichtlich der übrigen Anwendungsgebiete gelten die angegebenen Dosierungsempfehlungen ebenso für Kinder und Jugendliche wie für Erwachsene.

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).

Ältere Patienten:

Spezielle Informationen über die Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten sind nicht verfügbar. Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, die

Dosierung für ältere Patienten im unteren Bereich des normalen Dosispektrums anzusiedeln (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen:

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

Es kann Wochen oder Monate dauern, bevor eine therapeutische Wirkung eintritt. Das Arzneimittel ist für die Langzeittherapie geeignet, außer wenn der Patient es nicht verträgt.

Anwendung bei Patienten mit TPMT-Mangel:

Bei Patienten mit einer seltenen vererbten geringen oder fehlenden 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 Abschnitte 4.4 und 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 Abschnitte 4.4 und 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.

Rheumatoide Arthritis und bestimmte hämatologische Erkrankungen:

Bei Erkrankungen wie z. B. rheumatoider Arthritis oder bei bestimmten hämatologischen Störungen kann die Behandlung nach einer bestimmten Zeitdauer ohne Schwierigkeiten beendet werden.

Beendigung der Behandlung:

Die Behandlung mit Azathioprin soll immer ausschleichend unter engmaschiger medizinischer Überwachung beendet werden.

Art der Anwendung

Azathioprin dura N Filmtabletten sind zur oralen Anwendung bestimmt. Die Tabletten sollen mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden. Die Einnahme soll zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

Azathioprin sollte mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach der Aufnahme von Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nur für 50 mg Filmtabletten:

Das Halbieren der Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten soll vermieden werden, sofern es nicht für das schrittweise Ausschleichen der Behandlung erforderlich ist. Wenn nötig, sollte für eine geeignete Langzeit-Dosierung Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Impfung mit Lebendvakzinen (insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber)
- 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. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind daher kontraindiziert. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach 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 Behandlung sollte von einem Arzt mit speziellen Kenntnissen über Immunkrankheiten und deren Behandlung eingeleitet werden.

Die Einleitung einer Therapie mit Azathioprin 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.

Die Anwendung von Azathioprin dura N ist potentiell mit gesundheitlichen Risiken verbunden; daher soll es nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf schädliche Wirkungen überwacht werden kann.

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

Während der ersten 8 Wochen der Behandlung soll ein Gesamtblutbild einschließlich Thrombozytenzählung mindestens 1 x wöchentlich angefertigt werden.

Häufigere Kontrollen sind angezeigt bei:

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

durchgeführt werden und beim Auftreten einer hepatischen oder hämatologischen Toxizität muss die Dosis verringert werden.

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

Nach 8 Wochen kann die Häufigkeit der Blutbildkontrollen reduziert werden. Es wird empfohlen, die Kontrolle des Gesamtblutbildes in monatlichen oder wenigstens in vierteljährlichen Abständen zu wiederholen.

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.

S-alkalische Phosphatase, S-Transaminasen und S-Bilirubin sollten überwacht werden, da die Erhöhung dieser Parameter eine Dosisreduktion oder ein vorübergehendes Absetzen des Arzneimittels erfordern kann.

Patienten sollen darauf hingewiesen werden, das Auftreten von Rachenerosionen, Fieber, Infektionen, Blutergüssen, Blutungen oder anderen Zeichen einer Myelosuppression sofort ihrem Arzt zu melden. Eine Knochenmarksuppression ist bei rechtzeitigem Absetzen von Azathioprin reversibel.

Engmaschige Blutbildkontrollen sind erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit

- Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- Aminosalicylsäurederivaten wie Mesalazin, Olsalazin oder Sulfasalazin (siehe Abschnitt 4.5)
- ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin (siehe Abschnitt 4.5)
- Substanzen mit zytotoxischen/myelosuppressiven Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5).

Thiopurinmethyltransferase (TPMP)

Etwa 10 % der Patienten haben, bedingt durch einen genetischen Polymorphismus, eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT). Diese Patienten können Azathioprin u.U. nicht vollständig metabolisieren und sind deshalb einer höheren myelotoxischen Wirkung ausgesetzt.

Besondere Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Einnahme von Aminosalicylsäure-Derivaten (einschließlich Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin), die das Enzym TPMT hemmen. Vor Therapiebeginn sollte eine Phäno- oder Genotypisierung durchgeführt werden, um einen potentiellen TPMT-Mangel festzustellen. Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasien bei 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, obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist daher weiterhin notwendig.

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 deren primäre oder sekundäre Toxizität Myelosuppression ist, ist möglicherweise eine Reduktion der Azathioprin-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion:

Bei der Verabreichung von Azathioprin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Eine Verringerung der Dosierung sollte bei diesen Patienten in Betracht gezogen und die hämatologische Remission engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom:

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

Varicella-Zoster-Virus-Infektionen:

Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes zoster) kann unter der Behandlung mit Immunsuppressiva schwerwiegend verlaufen. Vorsicht

ist geboten, insbesondere im Hinblick auf Folgendes:

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

Mutagenität:

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

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulantien vom Cumarintyp wird eine engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung von inaktivierten Vakzinen oder Toxoid-Impfstoffen soll die Immunantwort immer mittels Titerbestimmung kontrolliert werden.

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 4.5).

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.

Karzinogenität:

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen

und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-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.

Unter Azathioprin-Behandlung sind vorwiegend an sonnenexponierten Hautpartien vermehrt Hauttumore aufgetreten. Daher sollen die Patienten vor unnötiger Sonnen- oder UV-Bestrahlung gewarnt werden. Die Patienten sollten zudem schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden. Die Haut soll regelmäßig untersucht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger zytotoxischer Therapie soll Azathioprin nur unter ärztlicher Beobachtung eingesetzt werden. 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.

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

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).

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 im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fruchtbarkeit

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollen während der Anwendung von Azathioprin dura N und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Sowohl die männliche als auch die weibliche Fertilität kann sich als Folge der Verbesserung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation und damit verbundener Behandlung mit Azathioprin wieder normalisieren.

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

Entzugerscheinungen nach Absetzen von Azathioprin

Das Absetzen von Azathioprin kann z.B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Autoimmunhepatitis zu einer gravierenden Verschlechterung des Zustandes führen.

Die Behandlung mit Azathioprin soll immer ausschließlich unter engmaschiger medizinischer Beobachtung beendet werden.

Hinweis für den Umgang mit Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten:

Wenn die Filmtablette halbiert werden muss, ist ein Hautkontakt mit dem Tablettenstaub oder der Bruchkante zu vermeiden (siehe Abschnitte 3. und 6.6).

Azathioprin dura enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann zu einer untypischen und potenziell schädlichen Reaktion auf Lebendimpfstoffe führen.

Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Behandlungsende mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Das Ergebnis einer kleinen klinischen Studie deutet darauf hin, dass Azathioprin in therapeutischen Standarddosierungen keinen schädlichen Einfluss auf die Reaktion auf polyvalente Pneumokokken-Impfstoffe hat (bewertet anhand der mittleren anti-kapsulären spezifischen Antikörperkonzentration, siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

Ribavirin

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

Zytostatisch/Myelosuppressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)

Arzneimitteln mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften, wie z. B. Penicillamin, kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch, wenn die myelosuppressive Behandlung erst kurz vor Beginn der Azathioprin-Therapie beendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt widersprüchliche Berichte darüber, ob klinische Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol zu schweren hämatologischen Erkrankungen, wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie führen.

Wird Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus kombiniert, muss das erhöhte Risiko einer zu starken Immunsuppression beachtet werden.

Fallberichte lassen darauf schließen, dass sich durch die gleichzeitige Verabreichung von Azathioprin und ACE-Hemmern hämatologische Erkrankungen (Neutropenie und Thrombozytopenie, Anämie) entwickeln können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin besteht ein

erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4).

Aminosalicylate

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Aminosalicylsäurederivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin besteht auf Grund der Hemmung des hepatischen Abbaus von Azathioprin das Risiko einer erhöhten myelosuppressiven Wirkung (siehe Abschnitt 4.4). Daher kann es notwendig sein, niedrigere Dosen von Azathioprin in Betracht zu ziehen, wenn es gleichzeitig mit Aminosalicylat-Derivaten verabreicht wird.

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 nichtdepolarisierenden 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).

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).

Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarksuppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.

Infliximab

Wechselwirkung wird bei Patienten mit anhaltender Azathioprin-Therapie bei der Behandlung von Morbus Crohn beobachtet. Die Patienten erfahren einen vorübergehenden Anstieg der 6-TGN-Spiegel (6-Thioguanin Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und einen Rückgang der durchschnittlichen Leukozytenanzahl in den ersten Wochen nach Infliximab-Infusion, die nach 3 Monaten wieder auf das frühere Niveau zurückgehen.

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

Wirkung von Azathioprin auf andere Arzneimittel:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin wurde eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocumarol beobachtet, wodurch höhere Dosen der Antikoagulantien notwendig sein können. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antikoagulantien mit Azathioprin wird empfohlen, Koagulationstests engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die spezifische Wirkung einer Azathioprin-Therapie auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Azathioprin (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Azathioprin und für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen treffen.

Männern wird empfohlen, wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu treffen und während der Behandlung mit Azathioprin sowie für 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit auf Grund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach der Transplantation im Allgemeinen normalisiert.

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

Schwangerschaft

Azathioprin dura N darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden. Im Tierversuch erwies sich Azathioprin als teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Über die Teratogenität beim Menschen liegen widersprüchliche Angaben vor.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Azathioprin und seine Metaboliten nach Einnahme durch die Mutter in erheblichen Mengen im fötalen Blutkreislauf und in der Amnionflüssigkeit erschienen.

Leukopenie und/oder Thrombozytopenie wurden bei einer Reihe von Neugeborenen festgestellt, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen. Eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung der Mutter und eine Dosisreduktion im Falle einer Leukopenie sind während der Schwangerschaft anzuraten.

Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen mit Azathioprin in Kombination mit Prednisolon festgestellt. Bei einer Kombination von Azathioprin und Prednisolon wurde über eine intrauterine Wachstumsstörung und vorzeitige Geburt berichtet. Die Langzeitfolgen dieser

Effekte sind nicht endgültig bekannt, jedoch haben sich für viele Kinder über 10 Jahre, die *in utero* der Substanz ausgesetzt waren, bisher keine negative Konsequenzen ergeben.

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

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb

darf während einer Therapie mit Azathioprin nicht gestillt werden. Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestillt 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 zu den Auswirkungen von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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. Die Art, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen kann unter anderem von der verwendeten Azathioprin-Dosis, der Behandlungsdauer, der zu Grunde

liegenden Erkrankung des Patienten oder den Begleittherapien abhängen.

Die wichtigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Knochenmarkdepression mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Eine Leukopenie kann bei über 50 % aller Patienten auftreten, die mit üblichen Dosierungen von Azathioprin behandelt werden. Andere Folgen der Knochenmarkdepression wie Thrombozytopenie, Anämie, Makrozytose oder megaloblastäre Knochenmarkveränderungen treten weniger häufig auf.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten.		Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei den anderen Patienten.		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 Neoplasien (einschl. Zysten und Polypen)					
			Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.4). Akute myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome.	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Knochenmarkdepression; Leukopenie	Thrombozytopenie	Anämie	Agranulozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie, Erythrozytenhypoplasie.	Hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems					
		Überempfindlichkeitsreaktionen		Stevens Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.	

Fortsetzung Tabelle

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
				Interstitielle Pneumonie (reversibel).	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	Übelkeit und Appetitlosigkeit mit gelegentlichem Erbrechen	Pankreatitis	Magen-Darm-Geschwüre, Darmblutungen, -nekrosen oder -perforation, Kolitis, Divertikulitis. Schwerwiegende Diarrhöe bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen.		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
					Pellagra (siehe Abschnitt 4,4)
Leber und Gallenerkrankungen					
		Cholestase, Schwangerschaftscholestase	Lebensbedrohliche Leberschäden.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
			Alopezie		Akute febrile neutrophile Dermato- se (Sweet-Syndrom), Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
					Akutes Nierenversagen
Untersuchungen					
		Abnormaler Leberfunktionstest			

bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen durch den Varicella-Zoster-Virus, Hepatitis B und andere infektiöse Erreger (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Eine Vielzahl verschiedener klinischer Syndrome, die als idiosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewertet werden können, wurde nach Verabreichung von Azathioprin beschrieben. Klinische Symptome beinhalten allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Erythema nodosum, Vasculitis, 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.

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion führte das sofortige Absetzen von Azathioprin und, wenn erforderlich, die Einleitung kreislaufunterstützender Maßnahmen in den meisten Fällen zu einer Erholung. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel darf Azathioprin nicht erneut angewendet werden.

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Anwendung von Azathioprin kann zu einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Depression des Knochenmarks führen, die sich meistens als Leukozytopenie, manchmal auch als Thrombozytopenie und Anämie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Diese Nebenwirkungen treten insbesondere bei Patienten auf, die z.B. durch einen 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.

Obwohl hämatologische Nebenwirkungen meist zu Therapiebeginn auftreten, wurde auch ein späteres Auftreten berichtet. Daher wird empfohlen, auch bei Patienten unter stabiler Langzeittherapie das Blutbild regelmäßig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei einigen Patienten Übelkeit auf. Gastrointestinale Nebenwirkungen können verringert werden, indem Azathioprin in

aufgeteilten Dosen und/oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden unter Azathioprintherapie berichtet. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels in Verbindung zu bringen, obwohl nach Re-Exposition gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt wurde.

Schwere Komplikationen einschließlich Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ätiologie ist jedoch nicht eindeutig bewiesen, ebenso können hoch dosierte Glukokortikosteroide beteiligt sein. Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Verschlimmerung der Durchfälle mit der Azathioprintherapie zusammenhängen kann.

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine seltene, aber lebensbedrohliche Leberparenchymschaden-Verschleisskrankheit wurde während der chronischen Anwendung von Azathioprin vor allem bei Transplantationspatienten beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen konnte durch das Absetzen von Azathioprin entweder eine vorübergehende oder eine dauerhafte Erholung der

feingeweblichen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Gewöhnlich reversible auftretende Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

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

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung durchgeführt werden. Die Tumore treten typischerweise aufgrund der Immunsuppression auf (verursacht durch Onkovirus oder natürliche Strahlung). 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 der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall wurde gelegentlich bei Patienten beschrieben, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen erhielten. In vielen Fällen verschwand diese Begleiterscheinung trotz Weiterbehandlung spontan. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung ist die wahrscheinlichste Auswirkung eine Myelosuppression, die gewöhnlich ihr Maximum 9–14 Tage nach der Überdosierung erreicht. Die Hauptsymptome einer Myelosuppression sind Ulzerationen im Rachenraum, Fieber und Infektionen. Weiterhin können Blutergüsse, Blutungen und Abgeschlagenheit auftreten. Eine hohe Einzeldosis

Azathioprin wirkt weniger toxisch als eine länger dauernde geringgradige Überdosierung (z. B. durch ärztliche Verordnung). Obwohl sich eine Besserung verzögern kann, tritt sie gewöhnlich nach Tag 12 der Überdosierung ein, vorausgesetzt der Patient hat inzwischen keine weitere hohe Dosis eingenommen.

Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von mittelgradiger Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Azathioprin. Die Behandlung erfolgt symptomatisch. Im Falle einer Überdosierung müssen das Blutbild und vor allem die Leberfunktion überwacht werden, sowie bei Bedarf Bluttransfusionen verabreicht werden und andere unterstützende Behandlungen eingeleitet 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 Mittel, Immunsuppressiva
ATC-Code: L04 AX01

Azathioprin wird als immunsuppressiv wirkender Antimetabolit entweder allein angewendet oder, in der Mehrzahl der Fälle, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroiden), die einen Einfluss auf die Immunantwort haben.

Azathioprin ist ein Prodrug, Imidazol-Derivat, von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird *in vivo* rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten.

6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen als das wichtigste aktive Nukleotid die Thioinosinsäure gehört. Die Aktivität des Methylnitroimidazol-Anteils ist bisher nicht ganz geklärt. In verschiedenen Systemen scheint er jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich mit der von 6-MP zu modifizieren.

Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunreaktion als auch das Tumorstadium. Es wird in erster Linie zur Unterdrückung der Immunantwort eingesetzt. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung ist nicht bekannt. Es wurden jedoch folgende Mechanismen postuliert:

- Die Wirkung des freigesetzten 6-MP als Purin-Antimetabolit.
- Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- Die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch

Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

- Die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure(DNS)-Replikation durch Einbau der Thio-Purin-Analoga in die DNS.

Tiede et al. (2003) haben gezeigt, dass Azathioprin und sein Metabolit eine Rolle bei der Kontrolle der T-Zell-Apoptose, vor allem der CD45RO-Gedächtniszellen, spielen. Azathioprin ist daher möglicherweise besonders wirksam bei der Elimination pathogener Gedächtniszellen bei Autoimmunerkrankheiten und chronisch entzündlichen Erkrankungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert.

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 27 % niedriger im Vergleich zum Nüchternzustand. Die in Milch enthaltene Xanthinoxidase baut 6-MP ab (Abbau von 30 % innerhalb von 30 Minuten) (siehe Abschnitt 4.2). Azathioprin kann mit Nahrung oder auf nüchternen Magen genommen werden, die Einnahme sollte jedoch standardisierte sein. Azathioprin sollte nicht mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2.).

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach der Einnahme einer Dosis erreicht. Azathioprin wird rasch im gesamten Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden. Lediglich 30 % des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gelangen in den Liquor cerebrospinalis.

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 (Vdss) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (\pm SD) offensichtliche Vdss von 6-MP beträgt 0,9 (\pm 0,8) l/kg, obwohl dieser Wert wohl als zu niedrig anzusehen ist, da 6-MP im gesamten Körper abgebaut wird (und nicht nur in der Leber).

Die 6-MP-Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sind nach i. v. oder oraler Anwendung von 6-MP niedrig oder vernachlässigbar.

Biotransformation

Azathioprin wird *in-vivo* rasch durch Glutathion-S-Transferase in die Metaboliten 6-MP und Methylnitroimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselfvorgängen 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 Abschnitte 4.4 und 4.5), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5) und Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligter Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGNs bildet) und Inosintri-phosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-Hydroxy-Azathioprin. In weiteren Stoffwechselforgängen 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 Abschnitt 4.4). Die Bestimmung des Genotyps kann Nebenwirkungen nicht garantiert ausschließen, so dass die Überwachung unverändert aufrechterhalten werden muss.

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 12 % mit den Fäzes

ausgeschieden. Azathioprin wird hauptsächlich als 6-Thioharnsäure im Urin ausgeschieden. Im Urin wurden weniger als 2 % in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamtclearance von mehr als 3 l/min einer hohen hepatischen Eliminierungsrate. Es liegen keine Daten zur renalen Eliminierung 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

**Besondere Patientengruppen:
Ältere Patienten**

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Patienten durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

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 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 Abschnitt 4.2).

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 Abschnitt 4.2).

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

Teratogenität oder Embryoletalität wurde bei mehreren Tierarten mit unterschiedlicher Empfindlichkeit beobachtet.

Bei Kaninchen führten Dosen von 5–15 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 6–14 der Trächtigkeit zu Missbildungen des Skeletts. Bei Ratten und Mäusen kam es nach Gabe von 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 3–12 zum Absterben der Embryonen.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose; Mannitol; Maisstärke; Povidon K 25; Croscarmellose-Natrium; Natriumstearylfumarat.

Filmüberzug:
Hypromellose; Macrogol 8000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterstreifen

Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten: Originalpackungen mit 100 Filmtabletten

Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten: Originalpackungen mit 50 oder 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung und Beseitigung

Bei der Handhabung von Tabletten mit intaktem Überzug bestehen keine besonderen Risiken. In diesem Fall sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen notwendig.

Dennoch muss die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe streng nach Anweisung erfolgen, wenn die Tabletten durch das Pflegepersonal halbiert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Sowohl Reste des Arzneimittels als auch kontaminierte Hilfsmittel sollten vorübergehend in deutlich markierten Behältern aufbewahrt und dann sicher entsorgt werden.

Eine Abfallverbrennung bei hohen Temperaturen wird empfohlen.

7. Inhaber der Zulassung

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viartis Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer

Azathioprin dura N 25 mg Filmtabletten:
47315.00.00

Azathioprin dura N 50 mg Filmtabletten:
47315.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

30.03.2000/21.06.2010

10. Stand der Information

Februar 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt