

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jayempi 10 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension enthält 10 mg Azathioprin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
 Die Suspension enthält pro ml 1,5 mg Natriumbenzoat (E 211).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Gelbe, dickflüssige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Jayempi wird in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung von Transplantat-Abstoßungsreaktionen angewendet bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Azathioprin ist in Behandlungsschemata zur Immunsuppression als ein Zusatz zu Immunsuppressiva angezeigt, die den Hauptfeiler der Behandlung darstellen (Basis-Immunsuppression).

Jayempi wird als immunsupprimierender Antimetabolit entweder allein angewendet oder, was üblicher ist, in Kombination mit anderen Mitteln (in der Regel Kortikosteroiden) und/oder Verfahren, welche die Immunantwort beeinflussen.

Jayempi ist angezeigt bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Glukokortikosteroiden aufweisen oder wenn das therapeutische Ansprechen trotz einer Behandlung mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden unzureichend ist, und zwar bei folgenden Erkrankungen:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis), die nicht mit weniger toxischen Mitteln (krankheitsmodifizierenden Antirheumatika – DMARD) kontrolliert werden kann
- Autoimmunhepatitis
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Polyarteritis nodosa
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
- Behçet-Krankheit
- refraktäre autoimmunhämolytische Anämie, die durch Wärmeanikörper (IgG) verursacht wird
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

Jayempi wird zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten angewendet, bei denen eine Therapie mit Glukokortikosteroiden erforderlich ist, jedoch keine Glukokortikosteroide vertragen werden, oder bei Patienten, bei denen die Erkrankung mit anderen üblichen Mitteln der ersten Wahl nicht behandelbar ist.

Es ist außerdem angezeigt bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt, aber eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist, oder wenn mit einer vorherigen Behandlung mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Jayempi ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Je nach Schwere der Erkrankung sollte Jayempi aufgrund des langsamen Einsetzens der Wirkung zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden angewendet werden, und die Glukokortikosteroid-Dosis ist nach mehrmonatiger Behandlung allmählich zu reduzieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Jayempi ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Verabreichung und Überwachung von Immunsuppressiva einzuleiten.

Dosierung

Transplantation

In Abhängigkeit vom gewählten immunsuppressiven Regime wird am ersten Tag der Therapie gewöhnlich eine Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag gegeben. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag und muss entsprechend den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Die Therapie mit Azathioprin ist aufgrund des Risikos einer Transplantatabstoßung zeitlich unbegrenzt aufrechtzuerhalten, selbst wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Multiple Sklerose (nur Erwachsene)

Die übliche Dosis für die Behandlung rezidivierender Formen der multiplen Sklerose beträgt zwischen 2 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Eine Behandlungsdauer von mehr als 1 Jahr kann erforderlich sein, bis sich die Wirkung manifestiert, und bis zur tatsächlichen Kontrolle der Erkrankung sind unter Umständen mindestens 2 Jahre erforderlich.

Myasthenia gravis

Die empfohlene Dosis zur Behandlung von Myasthenia gravis beträgt 2 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Ein Behandlungserfolg stellt sich in der Regel frühestens 2 bis 6 Monate nach Beginn der Behandlung ein. Je nach der Schwere der Erkrankung sollte Jayempi aufgrund des langsamen Einsetzens der Wirkung zu Beginn der Behandlung in Kombination Glukokortikosteroiden angewendet werden. Die Dosis der Glukokortikosteroide kann über einen Zeitraum von mehreren Monaten allmählich reduziert werden. Die Behandlung mit Jayempi sollte mindestens 2 bis 3 Jahre lang fortgesetzt werden.

Chronisch aktive Autoimmunhepatitis

Die Anfangsdosis beträgt in der Regel 1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag, und die Erhaltungsdosis beträgt bis zu 2 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Dosis bei anderen Erkrankungen

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag und ist an das klinische

Ansprechen (das u.U. erst nach Wochen oder Monaten erkennbar ist) und die hämatologische Verträglichkeit anzupassen.

Wenn das therapeutische Ansprechen erkennbar ist, sollte in Erwägung gezogen werden, die Erhaltungsdosis auf die niedrigste Dosis zu reduzieren, bei der das erreichte Ansprechen erhalten bleibt. Wenn nach 3- bis 6-monatiger Behandlung keine Besserung der Erkrankung eintritt, sollte in Erwägung gezogen werden, das Arzneimittel abzusetzen.

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.

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 Monaten zu erkennen ist.

Wechselwirkungen mit Xanthinoxidase-Hemmern

Bei gleichzeitiger Anwendung von Xanthinoxidase-Hemmern wie Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, weil Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol den Metabolismus von Azathioprin reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

In der nachstehenden Tabelle ist für eine gewisse Alters-, Gewichts- und Dosisspanne die Umrechnung der Dosis (mg) in Volumen (ml) mithilfe der zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen gezeigt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche Transplantation

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist identisch mit der bei Erwachsenen.

Myasthenia gravis

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist identisch mit der bei Erwachsenen.

Chronisch aktive Autoimmunhepatitis

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist identisch mit der bei Erwachsenen.

Dosis bei anderen Erkrankungen

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ist identisch mit der bei Erwachsenen.

Juvenile idiopathische Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jayempi bei Kindern (0 bis 16 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Multiple Sklerose

Es gibt im Anwendungsgebiet der multiplen Sklerose keinen relevanten Nutzen von Jayempi bei Kindern und Jugendlichen.

Übergewichtige Kinder

Für als übergewichtig geltende Kinder sind möglicherweise Dosen am oberen Ende des Dosisbereichs erforderlich. Daher wird eine

Tabelle 1: Umrechnung von Dosis (mg) in Volumen (ml) mithilfe der zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen

Alter (Jahre)	Gewicht* (kg)	Dosis†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 Monat	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 Monate	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 Monate	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 Monate	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 Monate	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 Monate	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

* 50. Perzentil für Jungen, extrahiert aus den Wachstumsdiagrammen der WHO (0–10 Jahre) und des Vereinigten Königreichs (11–18 Jahre)

† Dosen bis einschließlich 30 mg können mit der 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Skalierung (1 mg) aufgezogen werden. Dosen über 30 mg können mit der 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,25-ml-Skalierung (2,5 mg) aufgezogen werden (grau hinterlegte Zellen).

engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Es sollte eine Dosis am unteren Ende des normalen Bereichs angewendet werden. Siehe Abschnitt 4.4 für Informationen zur Kontrolle des Blutbilds.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung sollte die Dosis auf das untere Ende des normalen Bereichs reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 erfordern 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 erblich bedingter Mutation des NUDT15-Gens 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. Vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin kann eine Genotypisierung zur Bestimmung der NUDT15-Varianten in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Jayempi ist zur oralen Anwendung bestimmt und muss vor der Gabe durch Schütteln redispersiert werden.

Zur Abmessung der Dosis in ml gemäß der verschriebenen Dosierung sind in der Packung zwei Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen enthalten: 3 ml und 10 ml. Die Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen sind in Schritten von 0,1 ml (1 mg) bzw. 0,25 ml (2,5 mg) skaliert.

Das medizinische Fachpersonal sollte den Patienten oder die Betreuungsperson anweisen, welche Spritze zu verwenden ist, um sicherzustellen, dass das korrekte Volumen verabreicht wird.

Bei Erwachsenen ohne Schluckbeschwerden können feste orale Formulierungen angemessener und geeigneter sein.

Jayempi ist mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit oder dem Verzehr von Milch einzunehmen.

Nach jeder Dosis ist ein Schluck Wasser zu trinken, um sicherzustellen, dass die Dosis genau und einheitlich dem Magen zugeführt wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Impfung mit Lebendvakzinen, insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

Eine Therapie mit Jayempi bei vorbestehenden schweren Infektionen, bei schweren Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion sowie bei Vorhandensein einer Pancreatitis sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter den nachstehend angegebenen Vorsichtsmaßnahmen eingeleitet werden.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Überwachung der Blutwerte gelegt werden. Bei Bedarf ist die Erhaltungsdosis so weit wie möglich zu reduzieren, solange noch ein klinisches Ansprechen erreicht wird.

Azathioprin ist nur zu verordnen, wenn der Patient während der gesamten Therapie angemessen im Hinblick auf hämatologische und hepatische Auswirkungen überwacht werden kann.

Während der ersten 8 Wochen der Behandlung muss mindestens einmal pro Woche ein großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden. Das Blutbild sollte häufiger kontrolliert werden:

- wenn hohe Dosen angewendet werden
- bei älteren Patienten
- bei Störungen der Nierenfunktion. Wenn eine hämatologische Toxizität auftritt, muss die Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
- bei Störungen der Leberfunktion. In diesem Fall ist die Leberfunktion regelmäßig zu überwachen, und wenn eine hepatische oder hämatologische Toxizität auftritt, muss die Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Insbesondere erfordern Patienten mit Leberfunktionsstörung bei Anwendung von Azathioprin eine besondere Überwachung, da über lebensbedrohliche Leberschädigungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist insbesondere bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wichtig; bei diesen sollte Azathioprin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Azathioprin ist hepatotoxisch; aus diesem Grund sind Leberfunktionstest während der gesamten Behandlung regelmäßig zu wiederholen. Bei Patienten mit Lebererkrankungen sowie bei Patienten, die sich möglicherweise einer Therapie mit einer potenziell hepatotoxischen unerwünschten Wirkung unterziehen, werden häufigere Tests empfohlen. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten von Gelbsucht die Behandlung mit Azathioprin unverzüglich abzusetzen.

Die Häufigkeit der Anfertigung eines Blutbilds kann nach 8 Wochen reduziert werden und anschließend monatlich oder in Abständen von maximal 3 Monaten (maximal vierteljährlich) erfolgen.

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 Myelosuppression zu informieren. Eine Myelosuppression ist nach unverzüglichem Absetzen von Azathioprin reversibel.

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

Ungefähr 10 % der Patienten weisen aufgrund eines genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) auf. Insbesondere bei homozygoten Patienten ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, sodass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht.

Diese Wirkung kann durch die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die das Enzym TPMT hemmen, wie z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin, verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5). Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundärer Leukämie und Myelodysplasie bei einzelnen Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin (den aktiven Metaboliten von Azathioprin) in Kombination mit anderen Zytostatika erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere bei hoch dosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbilds wird vor der Behandlung ein Test auf TPMT-Mangel empfohlen.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborener Mutation des NUDT15-Gens besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität, wie z. B. eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger von NUDT15-Varianten sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität: 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.

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem erblich bedingten Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Azathioprin sollte daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Varicella-Zoster-Virus-Infektionen

Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes zoster) kann bei der Behandlung mit Immunsuppressiva schwerwiegend verlaufen (siehe Abschnitt 4.8).

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 VZV 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 mit VZV infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die eine antivirale Therapie, das Absetzen der Behandlung mit Azathioprin 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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.

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.

Es wurde gezeigt, dass Azathioprin und langwelliges ultraviolettes (UV)-Licht bei Patienten, die für eine 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 Hautkrebskrankungen (melanozytär und nicht melanozytär), Sarkome (Kaposi-Sarkom und Nicht-Kaposi-Sarkom) sowie *In-situ*-Karzinom der Cervix uteri (siehe Abschnitt 4.8). Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. In der Vergangenheit 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.

Es gibt Berichte über hepato-splenale T-Zell-Lymphome bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, die Azathioprin gleichzeitig mit Anti-TNF-Arzneimitteln anwenden.

Bei Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, besteht möglicherweise ein Risiko für eine Überimmunsuppression.

Jayempi 10 mg/ml Suspension zum Einnehmen

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, um das Risiko für Hautkreberkrankungen und Photosensitivität zu minimieren (siehe auch 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 der Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen bzw. eingeleitet werden, und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome von Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Teratogenität/Verhütungsmaßnahmen

In präklinischen Studien erwies sich Azathioprin als mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Da die Erkenntnisse zum teratogenen Potenzial von Azathioprin beim Menschen widersprüchlich sind, müssen sowohl von männlichen als auch von weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter während der Azathioprin-Therapie und mindestens sechs Monate lang nach deren Ende Verhütungsmaßnahmen getroffen werden. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fertilität aufgrund einer chronischen Urämie, da sich die Fertilität nach der Transplantation in der Regel wieder normalisiert. Berichten zufolge stört Azathioprin die Wirksamkeit von Intrauterinpressaren (Spirale oder T-förmige „Kupferspirale“). Daher wird empfohlen, andere oder zusätzliche Verhütungsmaßnahmen anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Neuromuskuläre Blocker

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Azathioprin gleichzeitig mit neuromuskulären Blockern wie 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.

Impfung

Eine Impfung 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 werden (siehe Abschnitt 4.5).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Verabreichung von Purinanaloga (Azathioprin und Mercaptopurin) kann den Niacin-Stoffwechselweg beeinträchtigen, was zu

Nikotinsäuremangel/Pellagra führen kann. Es wurden einige Fälle im Zusammenhang mit der Einnahme von Azathioprin gemeldet, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose Pellagra sollte bei Patienten mit lokalisiertem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarrhö) und ausgeprägten neurologischen Defiziten einschließlich Verschlechterung der kognitiven Leistungen (Demenz) in Betracht gezogen werden. Es muss eine angemessene Behandlung mit Niacin/Nicotinamid-Supplementierung eingeleitet und eine Dosisreduzierung oder ein Absetzen der Azathioprin-Therapie erwogen werden.

Ribavirin

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).

Myelosuppressiva

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Myelosuppressiva ist die Dosis zu reduzieren.

Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Natriumbenzoat pro 1 ml, entsprechend 300 mg/200 ml.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe

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

Immungeschwächte Patienten dürfen nicht mit Lebendvakzinen geimpft werden, da bei Ihnen das Risiko einer Infektion durch das Lebendvakzin besteht (siehe Abschnitt 4.4). Eine verminderte Immunantwort auf inaktivierte Impfstoffe oder Toxoid-Impfstoffe ist wahrscheinlich. Dies wurde im Zusammenhang mit Hepatitis-B-Impfstoff bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt wurden. Daher ist der Erfolg der Impfung stets anhand einer Titerbestimmung zu überprüfen.

Die Ergebnisse einer kleinen klinischen Studie ließen darauf schließen, dass therapeutische Standarddosen von Azathioprin die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff nicht nachteilig beeinflussen (beurteilt anhand der mittleren Konzentration spezifischer antikapsulärer Antikörper).

Wirkungen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Azathioprin

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einer geringeren Produktion von aktiven 6-Thioguanin-Nukleotiden führt. Nach gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Ribavirin wurde über schwere Myelosuppression berichtet; daher wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Zytostatika/Myelosuppressiva

Sofern möglich, ist die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln, die möglicherweise eine myelosuppressive Wirkung haben, wie z. B. Penicillamin, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führen.

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-Thionosäure 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 auch Abschnitt 4.4).

Methotrexat

20 mg/m² orales Methotrexat vergrößerte die AUC von 6-Mercaptopurin um ca. 31 %, und 2 g/m² bzw. 5 g/m² intravenöses Methotrexat vergrößerten die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 %. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Azathioprin mit hochdosiertem Methotrexat die Dosis anzupassen, um eine angemessene Leukozytenzahl aufrechtzuerhalten.

Infliximab

Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Infliximab beobachtet. Bei Patienten, die laufend Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion zu einem vorübergehenden Anstieg der Thioguanin-Nukleotid-Spiegel (ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und zu einer Abnahme der mittleren Leukozytenzahl, die nach drei Monaten wieder auf das vorherige Niveau zurückkehrte.

Wirkungen von Azathioprin auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Antikoagulantien

Nach der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin wurde über eine Reduzierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin berichtet.

Neuromuskuläre Blocker

Klinische Hinweise deuten darauf hin, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien 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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien sind aufgrund der Anwendung von Azathioprin Fehlbildungen aufgetreten. In tierexperimentellen Studien erwies sich Azathioprin als teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Es gibt widersprüchliche Erkenntnisse zum teratogenen Potenzial von Azathioprin beim Menschen. Azathioprin darf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Schwangerschaft angewendet werden.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin Verhütungsmethoden anwenden. Männer sollten während und mindestens 6 Monate lang nach Ende der Therapie keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patienten mit reduzierter Fertilität aufgrund einer chronischen Urämie, da sich die Fertilität nach einer Transplantation in der Regel wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (IUD) (Spirale oder T-förmige „Kupferspirale“) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche Verhütungsmethoden anzuraten.

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

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

Bei Neugeborenen wurde aufgrund der intrauterinen Exposition gegenüber einer Kombination von Azathioprin und Prednison eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunantwort nachgewiesen. Mitunter wurde bei Anwendung von Azathioprin über intrauterine Wachstumshemmung, 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.

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.

Gelegentlich wurde über eine Schwangerschaftscholestase im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet. Eine frühzeitige Diagnose und das Absetzen der Azathioprin-Therapie können die Auswirkungen auf den Fötus minimieren. Wenn eine Schwangerschaftscholestase bestätigt wird, sollte jedoch eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Nutzen für die Mutter und den Auswirkungen auf den Fötus vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von mit Azathioprin behandelten Frauen nachgewiesen. Die Anwendung von Azathioprin während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Azathioprin auf die männliche oder weibliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 4.4).

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

Jayempi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind unter anderem Knochenmarkdepression, die sich überwiegend als Leukopenie und Thrombozytopenie äußert; Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen; lebensbedrohliche Leberschädigung; Überempfindlichkeit; Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Kortikosteroiden, erhielten, haben eine erhöhte Anfälligkeit für Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen gezeigt, einschließlich schwerer oder atypi-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen (bei Transplantatempfängern, die mit Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt werden)
	Gelegentlich	Virus- und Pilzinfektionen sowie bakterielle Infektionen (bei anderen Patienten)
	Sehr selten	Nach der Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), die durch das JC-Virus verursacht wurde, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (maligne Melanome und Nicht-Melanome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und Nicht-Kaposi-Sarkom), Gebärmutterkrebs, Zervixkarzinom, akuter myeloischer Leukämie und myelodysplastisches Syndrom (siehe auch Abschnitt 4.4).
	Sehr selten	Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, die gleichzeitig andere Anti-TNF-Arzneimittel anwenden)

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Knochenmarkdepression
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie und Erythrozytenhypoplasie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Pneumonitis (reversibel)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Pankreatitis
	Sehr selten	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, Diarrhö (schwer) bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase
	Selten	Leberschädigung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Alopezie
	Nicht bekannt	Dermatose, akute febrile neutrophile (Sweet-Syndrom), Lichtempfindlichkeitsreaktion
Untersuchungen	Gelegentlich	Leberfunktionstest anomal

scher Infektionen mit Varicella, Herpes zoster und anderen Infektionserregern (siehe Abschnitt 4.4).

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

Das Risiko für die Entstehung eines Non-Hodgkin-Lymphoms und anderer bösartiger Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (melanozytär und nicht melanozytär) sowie von Sarkomen (Kaposi-Sarkom und Nicht-Kaposi-Sarkom) und eines *In-situ*-Karzinoms der Zervix uteri ist bei Patienten erhöht, die Immunsuppressiva erhalten, und zwar insbesondere bei Transplantationspatienten, die eine aggressive Behandlung erhalten; eine derartige Therapie sollte bei der niedrigsten wirksamen Dosis aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Das erhöhte Risiko für das Entstehen von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immungeschwächten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung scheint zumindest teilweise mit der Erkrankung selbst zusammenzuhängen.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Unterdrückung der Knochenmarkfunktion, die sich am häufigsten als Leukopenie, aber mitunter auch als Thrombozytopenie und Anämie sowie selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert.

Diese Erkrankungen treten insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Myelosuppression 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 Makrozytose sowie ein Anstieg 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 wurden gelegentlich mehrere verschiedene klinische Syndrome beschrieben, die ideosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeit zu sein scheinen. Klinische Merkmale sind unter anderem allgemeines Unwohlsein, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung und Cholestase. In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt.

Überempfindlichkeitsreaktionen und andere ausgeprägte Grunderkrankungen können zu den sehr selten gemeldeten Todesfällen beigetragen haben.

Sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs haben in den meisten Fällen zu einer Erholung geführt. Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin muss die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie mit Azathioprin in

jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Störungen nach Einnahme von oralem Azathioprin treten vorwiegend in Form von Übelkeit auf.

Bei einigen wenigen Patienten tritt nach der ersten Anwendung von Azathioprin Übelkeit auf. Um Übelkeit zu reduzieren, sollte die Dosis nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patienten unter Azathioprin-Therapie wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet, insbesondere nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines einzigen bestimmten Arzneimittels in Verbindung zu bringen, obwohl nach Re-Exposition in manchen Fällen ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt wurde.

Schwere Komplikationen einschließlich Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatpatienten unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ätiologie ist jedoch nicht eindeutig geklärt, und hochdosierte Kortikosteroide könnten eine Rolle spielen.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde unter Azathioprin-Therapie über schwere Diarrhö berichtet, die bei Re-Exposition erneut auftrat. Bei einer Exazerbation dieser Symptome sollte bei diesen Patienten der mögliche Zusammenhang mit der Azathioprin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Dosisabhängig auftretende Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üb-

licherweise nach Absetzen der Behandlung reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Alopezie wurde sowohl unter Mono- als auch unter Kombinationstherapie mit Azathioprin beschrieben. In vielen Fällen setzte eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Alopezie 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung mit Azathioprin ist eine Myelosuppression mit Störung des Blutbildes, die ihr Maximum 9 bis 14 Tage nach der Überdosierung erreichen kann. Die Hauptsymptome der Myelosuppression sind Ulzerationen im Mund- und Rachenraum, blaue Flecken, Fieber unklarer Genese und ungeklärte Infektionen.

Darüber hinaus können Spontanblutungen und extreme Ermüdung auftreten. Diese Symptome sind eher nach länger dauernder, geringgradiger Überdosierung als nach einer einzelnen akuten Überdosierung zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Akute Symptome waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von mittelschwerer 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 allgemeine unterstützende Maßnahmen bei Bedarf eingeleitet sowie entsprechende Bluttransfusionen verabreicht werden.

Aktive Maßnahmen (wie die Verwendung von Aktivkohle) werden im Fall einer Überdosierung wahrscheinlich nur dann effektiv sein, wenn sie innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme durchgeführt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva
 ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein inaktives Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP), das als ein Purin-Antagonist wirkt und erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv wirkt. TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die *De-novo*-Purinsynthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt.

Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind:

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

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

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

In einer kontrollierten Studie an Patienten mit Myasthenia gravis erwies sich Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) in Kombination mit Prednisolon in Bezug auf Therapieversager als signifikant besser im Vergleich zu Prednisolon und Placebo. Ferner war eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung nach 15 Monaten ersichtlich. Nach 36 Monaten benötigten 63 % in der Azathioprin-Gruppe im Vergleich zu nur 20 % in der Placebo-Gruppe keine Glukokortikosteroide mehr.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird unvollständig und unterschiedlich resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 6-MP nach Anwendung von 50 mg Azathioprin liegt bei 47 % (Span-

ne: 27 – 80 %). Das Ausmaß der Resorption von Azathioprin ist im gesamten Gastrointestinaltrakt ähnlich, einschließlich Magen, Jejunum und Blinddarm. Das Ausmaß der Resorption von 6-MP nach Anwendung von Azathioprin unterscheidet sich jedoch in Abhängigkeit davon, wo die Resorption stattfindet, wobei das höchste Ausmaß an Resorption im Jejunum stattfindet, gefolgt von Magen und Blinddarm.

In einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie bei gesunden erwachsenen Freiwilligen (n = 29) wurde gezeigt, dass 50 mg Azathioprin Suspension zum Einnehmen mit der 50-mg-Referenztablette im Hinblick auf die AUC bioäquivalent war, nicht aber im Hinblick auf die C_{max}. Die mittlere C_{max} (90 %-KI) mit der Suspension zum Einnehmen war 12 % (93 % – 135 %) höher als bei Einnahme der Tablette, obwohl die Spanne der gemessenen C_{max}-Werte für die Suspension zum Einnehmen und die Tablette mehr oder weniger dieselbe war, und zwar 5,7 ng/ml – 40,0 ng/ml bzw. 4,4 ng/ml – 39,5 ng/ml.

Obwohl keine Untersuchungen der Wechselwirkungen mit Nahrung stattgefunden haben, wurden Pharmakokinetik-Studien mit 6-Mercaptopurin durchgeführt, die für Azathioprin relevant sind. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-Mercaptopurin war nach Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit und Milch ungefähr 26 % niedriger als im Nüchternzustand.

6-Mercaptopurin ist aufgrund des Vorhandenseins von Xanthinoxidase in Milch nicht stabil (Abbau von 30 % innerhalb von 30 Minuten) (siehe „Biotransformation“). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Verteilung

Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (± SD) apparente V_{dss} von 6-MP beträgt 0,9 (± 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.

Ca. 30 % von Azathioprin werden an Plasmaproteine gebunden.

Azathioprin und seine Metaboliten sind liquorgängig. Die Konzentration von 6-MP im Liquor ist nach intravenöser oder oraler Anwendung niedrig oder vernachlässigbar.

Biotransformation

Azathioprin wird *in vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselvorgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind nicht alle Fälle ausbleibender Wirksamkeit und/oder von Myelosuppression durch die Hemmung eines einzelnen Enzyms zu erklären.

Die hauptsächlich für die Metabolisierung von 6-MP und dessen Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind das polymorphe Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligte Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welche TGNs bildet) und Inosinribosephosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-Hydroxy-Azathioprin metabolisiert. 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 daher eine geringe oder intermediäre TPMT-Aktivität auf, während 90 % aller Personen über eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionsfähigen 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).

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 3 bis 5 Stunden. Nach oraler Verabreichung von 100 mg ³⁵S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50 % der Radioaktivität mit dem Urin und innerhalb von 48 Stunden 12 % mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptbestandteil im Urin war der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnstoff. Im Urin wurden weniger als 2 % in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamt-Clearance von mehr als 3 l/min einer hohen Eliminationsrate. Es liegen keine

Daten zur renalen Elimination oder der Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Clearance von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP liegen bei 191 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden

6-Mercaptopurin wurde in der Kolostral- und Muttermilch von mit Azathioprin behandelten Frauen nachgewiesen (6-Mercaptopurin geht in Konzentrationen von 3,4 ng/ml bis 18 ng/ml in die Muttermilch über).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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 die 75. Perzentile war. 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 bestimmten 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 Nierenfunktionsstörung bekannt ist, sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung 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

Bei Vorliegen einer Leberfunktionsstörung ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktiven Metaboliten ist dann eingeschränkt. Die Elimination der Metaboliten ist jedoch reduziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es wurde eine Azathioprin-Studie an einer Gruppe von Patienten mit transplantiertem Niere durchgeführt. Die Patienten waren in drei Gruppen eingeteilt: 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 Leberfunktionsstörung in Er-

wägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierespezies teratogene oder embryonale Wirkungen. Bei Kaninchen führten Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 15 mg/kg Körpergewicht/Tag zu Anomalien des Skeletts. Bei Mäusen und Ratten kam es nach Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 2 mg/kg Körpergewicht/Tag zum Absterben der Embryonen.

Mutagenität

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

Karzinogenität

In Langzeitstudien zur Karzinogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum Zweifachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung und bei immungeschwächten Mäusen in niedrigeren Dosen verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Mäuse) und Plattenepithel Tumoren und -karzinome (Ratten) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat (E 211)
 Sucralose (E 955)
 Bananen-Aroma
 Citronensäure-Monohydrat
 Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium
 Xanthangummi
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
 Nach dem erstmaligen Öffnen: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 Die Flasche fest verschlossen halten (siehe Abschnitt 6.6).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche (Typ III) mit kindergesichertem Originalitätsverschluss (Polypropylen hoher Dichte [HDPE] mit Einsatz aus geschäumtem Polyethylen) mit 200 ml Suspension zum Einnehmen.

Jede Packung enthält eine Flasche, einen LDPE-Flaschenadapter, eine 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Dosisskalierungen in 0,1-ml-Schritten) und eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Dosisskalierungen in 0,25-ml-Schritten).

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

Personen, die Jayempi handhaben, sollten Ihre Hände vor und nach dem Verabreichen einer Dosis waschen. Um das Expositionsrisiko zu reduzieren, sollten Eltern und Betreuungspersonen bei der Handhabung von Jayempi Einweghandschuhe tragen.

Eine Berührung mit der Haut oder Schleimhäuten muss vermieden werden. Wenn Jayempi mit der Haut oder Schleimhäuten in Berührung kommt, sollte die betroffene Stelle unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gewaschen werden. Verschüttete Mengen sind sofort aufzunehmen.

Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder stillen, sollten Jayempi nicht handhaben.

Eltern, Betreuungspersonen und Patienten sollten angewiesen werden, Jayempi für Kinder unzugänglich aufzubewahren, vorzugsweise in einem verschlossenen Schrank. Bei versehentlicher Einnahme besteht für Kinder Lebensgefahr.

Bewahren Sie die Flasche fest verschlossen auf, um die Integrität des Arzneimittels zu schützen, und minimieren Sie das Risiko eines versehentlichen Verschüttens. Die Flasche ist zu schütteln, um ein gründliches Mischen der Suspension zum Einnehmen sicherzustellen.

Beseitigung

Jayempi ist zytotoxisch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Straße 2
79576 Weil am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1557/001

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

24.10.2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

