

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azamedac® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 68,72 mg – 70,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „AZ50“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Dicke: 3,0–3,6 mm

Durchmesser: 8,0 mm

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Azathioprin ist innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).

Azathioprin ist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungen bei Patienten nach allogener Transplantation von Nieren, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas angezeigt.

Azathioprin wird als immunsuppressives Antimetabolit entweder alleine oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (üblicherweise Corticosteroiden) und Behandlungen angewendet, die die Immunreaktion beeinflussen. Die therapeutische Wirkung kann sich erst nach Wochen oder Monaten einstellen und einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch sich die Toxizität in Zusammenhang mit einer hohen Dosierung und längeren Anwendung von Corticosteroiden vermindert.

Azathioprin wird entweder alleine oder in Kombination mit Corticosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungen in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten angewendet, die Steroide nicht vertragen oder die auf Steroide angewiesen sind und bei denen die therapeutische Wirkung trotz hoher Steroiddosen nicht ausreichend ist:

- schweren Formen der aktiven rheumatischen Arthritis, die mit weniger toxischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können
- schwere oder mäßig schwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematosus
- Dermatomyositis und Polymyositis
- chronisch-aktive Autoimmunhepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die therapeutische Wirkung von Azathioprin kann erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung ersichtlich werden.

Dosierung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte mit ausreichend Flüssigkeit (mindestens 200 ml) eingenommen werden.

Die Tabletten sollten während der Mahlzeiten eingenommen werden, um das Risiko von Übelkeit zu verringern.

Transplantation

In Abhängigkeit vom ausgewählten immunsuppressiven Regime kann am ersten Tag der Therapie eine Dosierung von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1–4 mg/kg Körpergewicht pro Tag und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Erkenntnisse zeigen, dass wegen des Risikos der Transplantatabstoßung die Azathioprin-Therapie unbegrenzt erfolgen sollte, selbst wenn nur niedrige Dosen notwendig sind.

Andere Erkrankungen.

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

Wenn die therapeutische Reaktion feststellbar ist, sollte die niedrigste wirksame Dosis, die zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung erforderlich ist, angewendet werden. Wenn der Zustand des Patienten innerhalb von drei bis sechs Monaten keine Besserung aufweist, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Die erforderliche Erhaltungsdosis kann je nach behandelter Krankheit und individuellem Ansprechen des Patienten einschließlich der hämatologischen Verträglichkeit zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen.

Für die Behandlung von chronisch-aktiver Hepatitis beträgt die Dosierung üblicherweise zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz sollten die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosierungsbereichs liegen. Azathioprin darf bei schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die Anwendung von Azathioprin bei Anwendungsgebieten von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematosus, Dermatomyositis und Polyarteritis nodosa zu empfehlen.

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

Ältere Menschen

Es liegen keine spezifischen Informationen darüber vor, wie ältere Patienten Azathioprin vertragen. Es wird empfohlen, die Dosierung im unteren Bereich des normalen Dosisspektrums anzusetzen (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol und Azathioprin muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Das Arzneimittel kann langfristig verabreicht werden, außer wenn es vom Patienten nicht vertragen wird.

Das Absetzen von Azathioprin sollte immer ausreichend und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Sollte das Teilen der 50-mg-Tabletten notwendig sein, sind eine Kontamination der Haut und das Einatmen von Tablettenpartikeln zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Für eine Langzeitanwendung sollten, wenn nötig, andere Arzneimittel mit 25 mg Azathioprin gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Schwere Störungen der Leber- oder Knochenmarksfunktion.
- Pankreatitis
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber
- Schwangerschaft, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Azamedac 50 mg Filmtabletten ist mit potenziellen Gefahren verbunden; eine Verschreibung sollte deswegen ausschließlich dann erfolgen, wenn während der gesamten Therapiedauer eine ausreichende Überwachung des Patienten auf toxische Wirkungen möglich ist.

Monitoring:

Während der ersten acht Wochen der Behandlung muss mindestens einmal wöchentlich das komplette Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl bestimmt werden. Häufigere Kontrollen sind angezeigt:

- beim Einsatz höherer Dosen.
- bei älteren Patienten.
- bei Nierenfunktionsstörungen.
- bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- bei leichten bis mäßigen Knochenmarksfunktionsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.2).
- bei Patienten mit Milzüberfunktion.
- Bei Patienten mit einer Begleitbehandlung mit ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die Häufigkeit der Blutbildbestimmungen kann nach 8 Wochen reduziert werden. Es wird empfohlen, komplette Blutbilder monatlich oder zumindest in Abständen von maximal 3 Monaten zu wiederholen.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über Geschwüre im Rachen, Fieber, Infektionen, Hämatome, Blutungen oder andere Anzeichen einer Myelosuppression zu informieren.

- Die Leberfunktion sollte insbesondere bei Patienten mit Leberdysfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei manchen Menschen liegt ein angeborener Mangel des Enzyms Thiopurin-methyltransferase (TPMT) vor; diese reagieren ungewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin und können nach Aufnahme der Behandlung mit Azathioprin dazu neigen, eine rasch fortschreitende Knochenmarkdepression zu entwickeln. Dieses Problem könnte durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Ferner wurde berichtet, dass sich durch die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöhte, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen Zytotoxika erhielten (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Blutgerinnung sollte engmaschig überwacht werden, wenn Antikoagulation vom Cumarintyp zusammen mit Azathioprin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Absetzen von Azathioprin kann zu einer gravierenden Verschlimmerung des Zustands führen, z.B. bei systemischem Lupus erythematodes mit Nephritis, Dermatomyositis und Polymyositis; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; Polyarteriitis nodosa; chronisch refraktärer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura; autoimmuner hämolytischer Anämie; schwerer aktiver rheumatoider Arthritis oder autoimmuner Hepatitis.
- Das Absetzen von Azathioprin sollte immer ausschleichend unter engmaschiger Überwachung erfolgen.
- Wenn inaktivierte oder toxoide Impfstoffe zusammen mit Azathioprin angewendet werden, sollte die Immunantwort stets mit einer Titerbestimmung überprüft werden.
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig eine zytotoxische Therapie erhalten, darf Azathioprin nur unter Aufsicht verabreicht werden.

Infektionen

Patienten, die nur mit Azathioprin oder mit einer Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Kortikosteroiden, behandelt werden, haben eine höhere Anfälligkeit für Virus, Pilz- und bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) und anderen Krankheitserregern. In solchen Fällen sollte die Dosis von Azathioprin reduziert werden oder die Behand-

lung unterbrochen und unverzüglich eine wirksame antiinfektiöse Therapie begonnen werden.

Varizella-Zoster-Virus Infektion (siehe auch Abschnitt 4.8)

Eine Infektion mit Varizella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes Zoster) kann während der Behandlung mit Immunsuppressive schwer verlaufen. Vorsicht ist insbesondere in folgenden Fällen angezeigt: Vor Beginn einer Immunsuppressionsbehandlung sollte die verschreibende Person prüfen, ob der Patient eine Vorgeschichte an VZV hat. Serologische Tests können von Nutzen sein, um eine frühere Exposition festzustellen. Patienten, die dem Virus nicht ausgesetzt waren, sollten den Kontakt zu Personen mit Windpocken oder Herpes zoster meiden. Ist der Patient VZV ausgesetzt ist, muss eine bestimmte Behandlung erfolgen, damit der Patient nicht an Windpocken oder Herpes Zoster erkrankt. Eine passive Immunisierung mit Varizella-Zoster-Immuglobulin (VIZG) sollte in Betracht gezogen werden.

Wenn sich der Patient mit VZV angesteckt hat, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Hierzu zählen eine antivirale Therapie sowie unterstützende Behandlung.

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)

PML, eine opportunistische Infektion, die vom JC-Virus hervorgerufen wird, wurde bei Patienten berichtet, die mit Azathioprin und anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Immunsuppressionstherapie sollte bei ersten Anzeichen oder Symptomen von PML vorenthalten werden und eine angemessene Untersuchung vorgenommen werden, um eine Diagnose zu stellen (siehe Abschnitt 4.8).

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten zeigen, dass Azathioprin bei Patienten mit erblichem Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Deshalb sollten diese Patienten nicht mit Azathioprin behandelt werden.

Mutagenität

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

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die eine Immunsuppressivtherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko, dass sich Non-Hodgkin-Lymphome und andere Krebserkrankungen, insbesondere Hautkrebs (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi- und andere Sarkome) und Zervixkarzinom *in situ*, entwickeln. Das Risiko scheint eher mit der Intensität und der Dauer der Immunsuppression als mit der Anwendung spezifischer Wirkstoffe in Zusammenhang zu stehen. Es wurde berichtet, dass eine Reduktion oder ein Absetzen der Immunsuppression mit einer teilweisen oder vollständigen Regression von Non-Hodgkin-Lymphomen und Kaposi-Sarkomen in Verbindung gebracht werden kann.

Immunsuppression

Die Immunsuppression ist die beabsichtigte therapeutische Wirkung von Azathioprin. Während der Behandlung mit Azathioprin tritt Lymphozytopenie auf. Diese stellt eine gewünschte therapeutische Wirkung dar. In Kombination mit anderen Immunsuppressiva kann die Lymphozytopenie so ausgeprägt sein, dass der Wert der T-Helfer-Zellen unter 200/μl fällt. Dies führt zur Immunschwäche. Deshalb muss ein Differentialblutbild gelegentlich vorgenommen werden, damit die Zahl der T-Helfer-Zellen bestimmt werden kann. Die Gesamtzahl der Leukozyten ist nicht zweckdienlich, da sie sich trotz signifikanter Lymphozytopenie aufgrund eines hohen Anteils an Neutrophilen im Normbereich befinden kann.

Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, können dem Risiko einer Überimmunsuppression ausgesetzt sein. Deshalb sollte eine solche Therapie auf dem niedrigsten wirksamen Niveau aufrechterhalten werden.

Potenzial zur Exazerbation der Immunsuppression:

In der Literatur wurde darüber berichtet, dass innerhalb von 3 bis 7 Wochen nach der Verabreichung von Peginterferon und Ribavirin zusammen mit Azathioprin Panzytopenie und Knochenmarksdepression auftraten. Diese Myelotoxizität war innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Absetzen der antiviralen HCV-Therapie zusammen mit Azathioprin reversibel und trat nach Wiederaufnahme der Behandlungen als Monotherapie nicht wieder auf (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittelinduzierte Phototoxizität

Eine zunehmende Zahl an Hauttumoren ist bei Patienten während der Behandlung mit Azathioprin aufgetreten. Sie finden sich hauptsächlich auf Hautregionen, die der Sonne ausgesetzt sind. Patienten sollten vor einer übermäßigen Sonnen- oder UV-Strahlenexposition gewarnt werden. Außerdem sollte die Haut in regelmäßig untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Hinweis zur Handhabung des Arzneimittels:

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit diesem Stoff müssen angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies gilt insbesondere für schwangeres medizinisches Fachpersonal (siehe Abschnitt 6.6). Wenn die Filmtablette halbiert werden soll, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettentstaub oder der Bruchstelle vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol

Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin, da sie das Enzym Xanthinoxidase blockieren. Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder

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

Neuromuskuläre Blocker

Es liegen klinische Erkenntnisse vor, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium verringert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die durch d-Tubocurarin herbeigeführte neuromuskuläre Blockade aufhebt und die durch Succinylcholin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade verstärkt (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Anästhesisten vor einer Operation über ihre Behandlung mit Azamedac zu informieren.

Immunsuppressiva

Wenn Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Tacrolimus kombiniert wird, muss das erhöhte Risiko einer übermäßigen Immunsuppression berücksichtigt werden.

Infliximab

Wechselwirkungen wurden zwischen Azathioprin und Infliximab bei der Behandlung von Morbus Crohn beobachtet. Bei Patienten, die durchgehend Azathioprin erhielten, kam es zu vorübergehenden Erhöhungen der 6-TGN-Spiegel (6-Thioguaninnukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und Verminderungen der mittleren Leukozytenzahl in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion, die nach 3 Monaten wieder bei den vorhergehenden Werten lagen.

Aminosalicylate

Es besteht das Risiko einer erhöhten myelosuppressiven Wirkung von Azathioprin, da dessen Verstoffwechselung in der Leber gehemmt wird, wenn Azathioprin gleichzeitig mit Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien

Von einer Hemmung des Antikoagulationseffekts von Warfarin und Phenprocoumon wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Azathioprin berichtet, deswegen sollte die Blutgerinnung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zytostatika/Myelosuppressiva

Eine Begleittherapie mit Azathioprin und Wirkstoffen mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies trifft auch auf myelosuppressive Therapien zu, die erst kurz vor Beginn einer Behandlung mit Azathioprin beendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Durch eine gleichzeitige Therapie mit Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulphamethoxazol, Cimetidin oder Indomethacin erhöht sich das Risiko einer Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und dies führt zu einer geringeren Produktion von aktiven 6-Thioguanin-Nukleotiden. Schwere Myelosuppression wurde nach Begleitme-

dikation von Azathioprin und Ribavirin berichtet. Daher ist eine gleichzeitige Anwendung nicht angeraten.

Furosemid

An menschlichem Lebergewebe wurde *in vitro* gezeigt, dass Furosemid die Metabolisierung von Azathioprin reduziert. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Impfstoffe

Die immunsuppressive Aktivität von Azathioprin kann zu einer atypischen und möglicherweise schädlichen Reaktion auf Lebendimpfstoffe führen. Aufgrund von theoretischen Überlegungen ist deshalb die Gabe von Lebendimpfstoffen bei Patienten, die mit Azathioprin behandelt werden, nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Eine verminderte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich, und eine solche Reaktion auf den Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Corticosteroiden behandelt wurden.

Eine kleine klinische Studie zeigte, dass die therapeutischen Standarddosen von Azathioprin die Reaktion auf polyvalente Pneumokokken-Impfstoffe nicht beeinträchtigen, wie anhand der durchschnittlichen anti-kapsulären spezifischen Antikörperkonzentration untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Durch eine orale Dosis von 20 mg/m² erhöhte sich die AUC von 6-Mercaptopurin um etwa 31 %, während eine intravenöse Verabreichung von 2 bzw. 5 g/m² Methotrexat die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 bzw. 93 % erhöhte. Deswegen sollte bei einer gleichzeitigen Anwendung von hohen Dosen Methotrexat die Azathioprin-Dosis angepasst werden, um die Zahl der weißen Blutkörperchen auf einem angemessenen Wert zu halten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Azamedac darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In Tierstudien war Azathioprin teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3).

Azathioprin und seine Metabolite wurden nach einer Anwendung bei der Mutter in niedrigen Konzentrationen im Blut des Fötus und im Fruchtwasser gefunden. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhalten hatten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombozytopenie berichtet. Während der Schwangerschaft ist besondere Sorgfalt bei der hämatologischen Überwachung der Mutter und eine Dosisreduzierung im Falle von Leukopenie angeraten.

Während der Behandlung mit Azathioprin und mindestens drei Monate nach dem Ende der Therapie müssen sowohl von männlichen als auch von weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden. Dies gilt auch für Patienten mit verminderter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich dies nach der Transplantation üblicherweise wieder normalisiert.

Es wurde berichtet, dass Azathioprin die Wirksamkeit von Intrauterinpressaren zur Empfängnisverhütung beeinträchtigt. Deswegen werden andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen.

Nach einer Azathioprin-Exposition *in utero* in Kombination mit Prednison wurde eine vorübergehende Verminderung der Immunfunktion beobachtet. In Fällen einer Behandlung mit Azathioprin zusammen mit Prednison wurde von intrauterinen Wachstumsverzögerungen und Frühgeburten berichtet. Die langfristigen Folgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind nicht bekannt, aber viele Kinder, die dem Wirkstoff *in utero* ausgesetzt waren, haben inzwischen das Alter von zehn Jahren erreicht, ohne dass Probleme berichtet wurden.

Fertilität

Die Linderung der chronischen Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation, die zur Anwendung von Azathioprin führt, geht mit einer erhöhten Fertilität sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Transplantatempfängern einher (zu den empfängnisverhütenden Maßnahmen siehe oben).

Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die eine Azathioprin-Behandlung erhalten hatten. Während der Stillzeit ist die Anwendung von Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Wegen der Möglichkeiten von unerwünschten Reaktionen wie z.B. Schwindel und aufgrund von individuell auftretenden unterschiedlichen Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen durch die Azathioprin-Behandlung beeinträchtigt werden. Dies ist speziell in Kombination mit Alkohol zu bedenken.

4.8 Nebenwirkungen

Bei etwa 15 % der Patienten ist mit dem Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen. Die Art, Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Reaktionen können von der Azathioprin-Dosis und der Dauer der Behandlung sowie von der Grunderkrankung des Patienten oder seinen Begleittherapien abhängen.

Die wichtigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Depression der Knochenmarksfunktion, die sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert. Leukopenie kann bei mehr als 50 % aller mit konventionellen Azathioprin-Dosen behandelten Patienten auftreten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Virale, mykotische, bakterielle und Protozoen-Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten.

Gelegentlich: Virale, mykotische, bakterielle und Protozoen-Infektionen bei anderen Patientenpopulationen

Bei Patienten, die Azathioprin alleine oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Corticosteroiden, erhalten, zeigte sich eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen mit Varizella-Zoster-Virus (VZV) und anderen Krankheitserregern (siehe Abschnitt 4.4).

Unbekannt: Es wurden Fälle von PML im Zusammenhang mit dem JC-Virus nach Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion (in den meisten Fällen Reaktivierung einer vorherigen Infektion mit diesem Virus; kann zur Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen führen).

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

Selten: Neoplasmen einschließlich Non-Hodgkin-Lymphome, Brustkrebs, Adenokarzinome, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Pigmentnävi

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ* zu entwickeln, ist bei Patienten, die immunsuppressive Arzneimittel erhalten, insbesondere bei Transplantatempfängern, die eine aggressive Therapie erhalten, erhöht. Eine solche Therapie sollte mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko, dass immunsupprimierte Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung Non-Hodgkin-Lymphome entwickeln, scheint zumindest zum Teil mit der Krankheit selbst in Zusammenhang zu stehen. In seltenen Fällen wurde von akuter myeloischer Leukämie und Myelodysplasie berichtet (zum Teil in Verbindung mit Chromosomenveränderungen).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Depression der Knochenmarksfunktion; Leukopenie

Häufig: Thrombozytopenie

Gelegentlich: Anämie, Leukozytose

Selten: Agranulozytose, Panzytopenie, Neutropenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, erythrozytäre Hypoplasie

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Eosinophilie, Fälle von Virus-assoziiierter (CMV, EBV) hämophagozytischer (Lympho)histiozytose wurden nach Anwendung von Azathioprin berichtet

Azathioprin kann mit einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Depression der Knochenmarksfunktion in Verbindung gebracht werden, die sich zumeist als Leukopenie, mitunter hämolytische Anämie, aber auch als Anämie und Thrombozytopenie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Diese treten insbesondere bei Patienten auf, die für Myelotoxizität prädisponiert sind wie z. B. Patienten mit TPMT-Mangel und Nieren- oder Leberfunktionsstörungen oder Patienten, bei denen die Azathioprin-Dosis bei gleichzeitiger Allopurinol-Therapie nicht reduziert wird.

Reversible, dosisabhängige Zunahme des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens (Makrozytose) und Erhöhung des Hämoglobingehalts der roten Blutkörperchen sind in Zusammenhang mit der Azathioprin-Therapie aufgetreten. Megaloblastäre Knochenmarksveränderungen wurden ebenfalls beobachtet, aber schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse
Anaphylaktische Reaktion, Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatoze)

Eine Anzahl verschiedener klinischer Syndrome, bei denen es sich um idiosynkratische Überempfindlichkeitsmanifestationen zu handeln scheint, wurden gelegentlich nach der Verabreichung von Azathioprin berichtet. Zu den klinischen Merkmalen gehören allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Ausschlag, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe Leber- und Gallenerkrankungen).

In vielen Fällen hat sich bei einer erneuten Anwendung ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt. Ein sofortiges Absetzen von Azathioprin und die Einleitung von kreislaufunterstützenden Maßnahmen, soweit angebracht, führten in der Mehrzahl der Fälle zu einer Besserung. Zu den sehr selten berichteten Todesfällen haben andere ausgeprägte Grunderkrankungen beigetragen.

Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin sollte die Notwendigkeit einer weiteren Anwendung von Azathioprin jeweils im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Verschlechterung der Myasthenia gravis (bis zur myasthenischen Krise), Parästhesie, Polyneuritis

Herzerkrankungen

Sehr selten: Vorhofflimmern

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr selten: Reversible Pneumonitis, Alveolitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen

Gelegentlich: Pankreatitis, Durchfall

Selten: In der Population mit Transplantaten wurde von Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation und in der Population mit entzündlichen Darmerkrankungen von starkem Durchfall berichtet.

Bei einer Minderheit von Patienten kommt es nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin zu Übelkeit. Diese scheint sich zu legen, wenn die Tabletten nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwerwiegende Komplikationen einschließlich Colitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern berichtet, die eine immunsuppressive Therapie erhielten. Die Ätiologie ist allerdings nicht eindeutig bewiesen und hochdosierte Corticosteroide können beteiligt gewesen sein. Bei Patienten, die wegen entzündlicher Darmerkrankungen mit Azathioprin behandelt wurden, wurde von starkem Durchfall berichtet, der bei einer erneuten Anwendung wieder auftrat.

Bei einem kleinen Prozentsatz von mit Azathioprin behandelten Patienten, insbesondere Nierentransplantatempfängern und Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, wurde von Pankreatitis berichtet. Die Pankreatitis auf die Verabreichung eines bestimmten Arzneimittels zurückzuführen, ist schwierig, obwohl sich bei einer erneuten Anwendung gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigte.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten (erhöhte Werte von Bilirubin, Alkaliphosphatase und Transaminase)

Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen

Gelegentlich wurde in Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie über Cholestasen und eine Verschlechterung von Leberfunktionswerten berichtet. Bei Absetzen der Therapie sind diese üblicherweise reversibel. Dies kann mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang

stehen (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Zusammenhang mit einer chronischen Einnahme von Azathioprin wurden primär bei Transplantatempfängern berichtet. Zu den histologischen Befunden gehören sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss-Syndrom und noduläre regenerative Hyperplasie. Bei klinischem Verdacht auf Lebervenenverschluss-Syndrom sollte Azathioprin dauerhaft abgesetzt werden. In einigen Fällen hat das Absetzen von Azathioprin entweder zu einer vorübergehenden oder einer dauerhaften Besserung von Leberhistologie und den Symptomen geführt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Alopezie

Bei Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, wurde in einer Reihe von Fällen über Haarausfall berichtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz fortgesetzter Therapie ein. Der Zusammenhang zwischen Alopezie und Azathioprin-Therapie 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 und Anzeichen

Unerklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Hämatome und Blutungen sind die Hauptanzeichen für eine Überdosierung von Azamedac 50 mg Filmtabletten und resultieren aus einer Knochenmarkdepression, die gewöhnlich nach 9 bis 14 Tagen ihr Maximum erreicht. Diese Anzeichen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit nach einer chronischen Überdosierung als nach einer einzelnen akuten Überdosierung auf. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine einzelne Überdosierung von 7,5 g Azathioprin eingenommen hatte. Die unmittelbaren toxischen Effekte dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von leichter Leukopenie und leichter Störung der Leberfunktion. Die Erholung verlief komplikationslos.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Magenspülungen sind angewendet worden. Eine anschließende Überwachung einschließlich hämatologischer Überwachung ist notwendig, damit möglicherweise auftretende Nebenwirkungen sofort behandelt werden können. Der Nutzen einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosierung Azathioprin eingenommen haben, ist nicht bekannt, obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX01

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

6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird intrazellulär in eine Reihe von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen Thioinosinsäure als wichtigstes aktives Nukleotid gehört. Die Umwandlungsrate ist individuell unterschiedlich. Nukleotide passieren nicht die Zellmembranen und zirkulieren deswegen nicht in Körperflüssigkeiten. Unabhängig davon, ob 6-MP direkt verabreicht oder *in vivo* aus Azathioprin abgeleitet wird, wird 6-MP hauptsächlich als das inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure ausgeschieden. Diese Oxidation wird durch Xanthinoxidase herbeigeführt, ein Enzym, das durch Allopurinol gehemmt wird. Die Aktivität der Methylnitroimidazol-Gruppe ist nicht klar definiert. In mehreren Systemen scheint sie allerdings die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Azathioprin oder 6-MP hat keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Wirksamkeit oder Toxizität dieser Verbindungen.

Wirkmechanismus

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

- a) die Wirkung des freigesetzten 6-MP als Purin-Antimetabolit.
- b) die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- c) die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäure-Biosynthese, was somit die Ausbreitung und Aktivität von immunkompetenten Zellen (B- und T-Lymphozyten) verhindert.
- d) die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch die Aufnahme von Purin-Thio-Analoga.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Azathioprin wird nach oraler Anwendung gut resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Azathioprin wird rasch im gesamten Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden. Nur 30 % des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gelangen in die Zerebrospinalflüssigkeit.

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

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

Bis zu 50 % der Dosis werden in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung im Urin ausgeschieden, davon etwa 10 % in unveränderter Form. Nur 12,6 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Stuhl ausgeschieden. Es liegt kein Anhaltspunkt für einen enterohepatischen Kreislauf vor.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine verminderte Dosierung notwendig sein, wahrscheinlich als Folge der verminderten Ausscheidung der aktiven Metaboliten von Azathioprin.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität oder Embryoletalität wurde bei einer Reihe von Tierarten mit einem unterschiedlichen Grad der Anfälligkeit beobachtet. Bei Kaninchen führte eine Dosis von 5–15 mg/kg Körpergewicht pro Tag an den Tagen 6–14 der Trächtigkeit zu Missbildungen des Skeletts; bei Mäusen und Ratten waren Dosen von 1–2 mg/kg Körpergewicht täglich an den Tagen 3–12 für die Embryos tödlich.

Azathioprin war bei einer Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Tests zur Ermittlung der Genotoxizität mutagen.

In Langzeitstudien zur Karzinogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Lymphosarkomen (Mäusen) und Epitheltumoren und Karzinomen (Ratten) bei Dosierungen beobachtet, die bis zum 2-fachen der therapeutischen Dosierung beim Menschen reichten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Polysorbat 80
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Opadry YS-1R-7006 Klar:
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten in Blistern (klare farblose PVC-PVdC-Folie und Aluminiumfolie mit VMCH-Heißsiegellack) sind in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen: 28, 30, 50, 56, 90 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sofern der Film intakt ist, besteht bei der Handhabung von Azathioprin-Filmtabletten kein Risiko und zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen sind nicht erforderlich.

Allerdings sind Azamedac 50 mg Filmtabletten streng nach den Vorschriften für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen zu handhaben, wenn die Filmtabletten beschädigt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminiertes Zubehör sind vorübergehend in eindeutig etikettierten Behältnissen aufzubewahren und dann sicher zu entsorgen. Empfohlen wird die Verbrennung bei hoher Temperatur.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

83626.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

03/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt