

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azaimun® 50 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette Azaimun 50 mg enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 50 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Azaimun sind gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Schmuckkerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Azaimun ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung der akuten Abstoßungsreaktion nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge und Pankreas.
- Azaimun ist innerhalb immunsuppressiver Therapieschemata üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).
- Azaimun ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen zur Dosisreduktion der Glukokortikoide oder bei Patienten, die Glukokortikosteroide nicht vertragen bzw. bei denen mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:
 - schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden), die mit weniger toxischen antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs [DMARDs]) nicht kontrolliert werden können
 - schwere oder mittelschwere chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
 - Autoimmunhepatitis
 - systemischer Lupus erythematosus
 - Dermatomyositis
 - Polyarteriitis nodosa
 - Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
 - schwere Manifestationen des Morbus Behçet
 - refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper
 - chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

Azaimun ist angezeigt bei schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Azaimun ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhän-

gigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azaimun wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Kortikosteroiden verabreicht und die Kortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise ausgeschlichen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nach Organtransplantation:

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Therapieschema beträgt die orale Anfangsdosis in der Regel bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

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

Die Behandlung mit Azathioprin, auch in niedrigen Dosierungen, muss unbegrenzt erfolgen, da es sonst zu einer Abstoßung des Transplantats kommen kann.

Multiple Sklerose:

Die übliche Dosis zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose beträgt zwischen 2 und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Eine Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr kann bis zur Manifestation der Wirkung erforderlich sein, und wenigstens zwei Jahre können erforderlich sein, bis die Krankheit tatsächlich unter Kontrolle ist.

Myasthenia gravis:

Für die Behandlung der Myasthenia gravis liegt die empfohlene Dosis bei 2–3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Üblicherweise tritt ein Behandlungserfolg nicht vor 2–6 Monaten der Behandlung auf. Je nach Schweregrad der Erkrankung sollte Azaimun wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Kortikosteroiden gegeben werden. Die Dosis an Kortikosteroiden kann schrittweise über Monate verringert werden. Die Behandlung mit Azaimun sollte über wenigstens 2–3 Jahre fortgesetzt werden.

Morbus Behçet:

Azathioprin in Dosierungen von 2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. 50–150 mg/Tag können allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva die Inzidenz, die Frequenz und den Schweregrad von Augenerkrankungen (z.B. Uveitis posterior, retinale Vaskulitis) reduzieren. Azathioprin war auch in der Prophylaxe neuer Augenerkrankungen gegenüber Placebo wirksamer. Azathioprin kann auch bei einer wiederkehrenden oder chronischen Arthritis eingesetzt werden. Kontrollierte klinische Studien zeigen die Wirksamkeit von Azathioprin in Dosierungen von 2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. 50–150 mg/Tag.

Andere Anwendungsgebiete:

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

Für die Behandlung der chronisch-aktiven Autoimmunhepatitis beträgt die Anfangsdosis gewöhnlich 1–1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wird ein Ansprechen auf die

Therapie festgestellt, soll die Dosis auf die Menge reduziert werden, die zum Fortbestehen der therapeutischen Wirkung erforderlich ist.

Die Erhaltungsdosis kann zwischen weniger als 1 und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen. Wenn nach 3- bis 6-monatiger Therapie keine Besserung eintritt, soll ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Nieren- und Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollen die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosierungsbereichs liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder

Juvenile idiopathische Arthritis:

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

Multiple Sklerose:

Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird eine Anwendung von Azathioprin bei Kindern nicht empfohlen.

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

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Dosierung für ältere Patienten im unteren Bereich des normalen Dosispektrums anzusiedeln (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Azaimun Tabletten sind zur oralen Anwendung und sollen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Die Einnahme soll zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

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

Es kann Wochen bis Monate dauern bis die therapeutische Wirkung eintritt. Das Arzneimittel kann zur Langzeittherapie angewendet werden, sofern der Patient es verträgt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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)
- vorbestehende schwere Infektionen
- schwere Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion
- Vorliegen einer Pankreatitis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Azathioprin ist potentiell mit gesundheitlichen Risiken verbunden, deshalb soll sie nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann. Während der ersten 8 Wochen der Therapie soll ein

Azaimun® 50 mg Tabletten

vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung mindestens einmal wöchentlich angefertigt werden. Häufigere Kontrollen sind angezeigt bei:

- Einsatz höherer Dosen
- älteren Patienten
- Nierenfunktionsstörungen; die Dosis muss beim Auftreten einer hämatologischen Toxizität reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2)
- Leberfunktionsstörungen; es müssen Leberfunktionstests durchgeführt und beim Auftreten einer hepatischen oder hämatologischen Toxizität muss die Dosis verringert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Vorsicht ist erforderlich bei Anwendung von Azathioprin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, da über lebensbedrohliche Leberschädigungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen; Azathioprin sollte in diesem Fall nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abschätzung angewendet werden
- leichter bis mäßiger Einschränkung der Knochenmarkfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Patienten mit Hypersplenismus
- gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin (siehe Abschnitt 4.5).

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

Patienten, die Azathioprin erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, ihren behandelnden Arzt unverzüglich über Anzeichen von Infektionen, oropharyngeale Ulzerationen, Fieber, Spontanblutungen, starker Abgeschlagenheit oder anderen Zeichen der Myelosuppression zu informieren.

Bei Azathioprin wird ein Steady State erst nach zwei bis sechs Monaten erreicht. Dadurch ist der Wirkungseintritt verzögert. Es kann Wochen bis Monate dauern bis die therapeutische Wirkung eintritt. Das Arzneimittel kann zur Langzeittherapie angewendet werden, sofern der Patient es verträgt. Da das Absetzen von Azathioprin bei einigen Indikationen (z. B. bei systemischem Lupus erythematodes mit Nephritis, bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Autoimmunhepatitis) zu einer ausgeprägten Verschlechterung des Zustandes führen kann, soll die Beendigung der Behandlung immer ausbleichend und unter engmaschiger medizinischer Kontrolle erfolgen.

Etwa 10 % der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die das Enzym TPMT hemmen (z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulphasalazin), können diesen Effekt verstärken.

Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an. Obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können, wird die Testung auf TPMT-Mangel insbesondere prätherapeutisch bei

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

Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften, wie Penicillamin und Zytostatika, kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken und muss daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Azathioprin zusammen mit neuromuskulär wirkenden Substanzen wie Tubocurarin und Succinylcholin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

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

Lesch-Nyhan-Syndrom

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

Varicella-Zoster-Virus-Infektionen (siehe Abschnitt 4.8)

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

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

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

Mutagenität

Chromosomale Veränderungen wurden sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten, die mit Azathioprin behan-

delt wurden, nachgewiesen. Die Rolle, die Azathioprin in der Entwicklung dieser Veränderungen spielt, ist schwer zu beurteilen. Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigen synergistische klastogene Wirkungen bei Patienten, die mit Azathioprin bei einer Reihe von Krankheiten behandelt wurden.

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)
Patienten unter immunsuppressiver Behandlung haben ein erhöhtes Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome oder andere bösartige Geschwülste, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) oder Zervixkarzinome in situ, zu entwickeln. Das Risiko scheint mit der Intensität und Dauer der Immunsuppression und weniger mit der Anwendung spezifischer Immunsuppressiva zusammenzuhängen. Über einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion oder einem Absetzen der immunsuppressiven Therapie und einer teilweisen oder vollständigen Regression von Non-Hodgkin-Lymphomen und Kaposi-Sarkomen wurde berichtet.

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

Immunsuppression

Immunsuppression ist ein beabsichtigter therapeutischer Effekt von Azathioprin. Unter der Therapie mit Azathioprin tritt eine Lymphopenie auf, die therapeutisch erwünscht ist. In der Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva kann diese Lymphopenie so ausgeprägt sein, dass die T-Helferzellzahl unter 200/μl absinkt. Es ist offensichtlich, dass hierunter eine Immundefizienz entstehen muss. Die Gesamtleukozytenzahl ist hier nicht aussagekräftig, da diese durch einen hohen Neutrophilenanteil noch im Normbereich sein kann, wenn schon eine ausgeprägte Lymphopenie vorhanden ist. Daher sollte gelegentlich ein Differenzialblutbild erhoben werden, welches eine Abschätzung der T-Helferzellzahl erlaubt.

Mit mehreren Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus etc.) behandelte Patienten können dem Risiko einer „Über-Immunsuppression“ ausgesetzt sein, daher sollte eine solche Therapie in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden.

Arzneimittel-induzierte Photosensitivität

Unter Behandlung mit Azathioprin treten vermehrt Hauttumore auf, vorwiegend an sonnenexponierten Hautarealen. Daher sollten Patienten vor Sonnenexposition gewarnt werden und schützende Kleidung tragen sowie Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden. Die Haut sollte in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollten während der Behandlung mit Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen (siehe Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Auswirkungen auf die Fertilität

Die Verbesserung einer chronischen Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation, die eine Verabreichung von Azathioprin mit sich bringt, geht einher mit einer Erhöhung der Fertilität, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Transplantatempfängern. (Zu kontrazeptiven Maßnahmen siehe Abschnitt 4.6).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Xanthinoxidase-Inhibitoren (Gichtmittel):

Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin soll daher die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Neuromuskulär blockierende Mittel:

Es gibt klinische Hinweise, dass Azathioprin eine antagonistische Wirkung gegen nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium besitzt. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade, hervorgerufen durch d-Tubocurarin, rückgängig macht und die neuromuskuläre Blockade, hervorgerufen durch Succinylcholin, verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen:

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

Myelosuppressive Mittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften, wie Penicillamin und Zytostatika, kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken und muss daher vermieden werden.

Aminosalicylsäurederivate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin hemmen das Enzym TPMT. Da hierdurch ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen besteht, ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Mittel mit Azathioprin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin, Indometacin oder dem ACE-Inhibitor Captopril besteht ein erhöhtes Risiko für myelosuppressive Wirkungen.

Impfstoffe:

Wegen Infektionsgefahr dürfen immunsupprimierte Patienten nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Impfstoffen aus abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich. Der Impferfolg sollte daher immer mit einer Titerbestimmung überprüft werden. In einer kleineren klini-

schen Studie wurde gezeigt, dass therapeutische Standard Dosen von Azathioprin die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokken-Impfstoff (bewertet auf Basis der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration) nicht beeinträchtigen.

Sonstige Wechselwirkungen:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten (siehe Abschnitt 5.3), beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potential von Azathioprin. Azathioprin darf in der Schwangerschaft ohne strenge Nutzen/Risiko-Abwägung nicht angewendet werden.

Azathioprin und seine Metaboliten erscheinen in geringen Konzentrationen im fetalen Blutkreislauf und im Fruchtwasser nach Behandlung von Schwangeren mit Azathioprin. Bei einer Reihe von Neugeborenen, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen, wurde eine Veränderung des Blutbildes (Leukopenie und/oder Thrombozytopenie) festgestellt. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung anzuraten.

Es muss sichergestellt werden, dass während der Behandlung mit Azathioprin und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende vom Mann bzw. der Frau im gebärfähigen Alter empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden. Dies gilt auch für männliche und weibliche Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Es wurde über eine Beeinflussung der Wirksamkeit intrauteriner Kontrazeptiva (Spirale, Kupfer-T) durch Azathioprin berichtet. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Es existieren Berichte über Frühgeburten und verringerte Geburtsgewichte nach mütterlicher Azathioprin-Exposition, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte vor, in deren Vorfeld die Mutter und/oder der Vater mit Azathioprin behandelt wurden.

Chromosomale Veränderungen, die im Laufe der Zeit verschwanden, wurden in Lymphozyten von Kindern gefunden, deren Eltern mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von extrem seltenen Fällen wurden keine sichtbaren physischen Anzeichen für eine Abnormalität bei den Nachkommen von mit Azathioprin behandelten Patienten beobachtet.

Stillzeit

Der aktive Metabolit von Azathioprin, 6-Mercaptopurin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aus der Pharmakologie des Arzneimittels ist eine Gefährdung für solche Aktivitäten nicht ableitbar. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin sollten jedoch bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung sowie Art der Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln unterschiedlich sein in ihrer Art, in der Häufigkeit und im Schweregrad.

Bei schätzungsweise 15 % der Patienten ist mit einer Nebenwirkung zu rechnen. Die häufigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Knochenmarkdepression mit Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie. Leukopenie kann bei über 50 % aller Patienten auftreten, die mit üblichen Dosierungen von Azathioprin behandelt werden.

Siehe Tabelle auf Seite 4

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 anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung ist eine Myelosuppression mit Störung des Blutbildes, die gewöhnlich ihr Maximum 9–14 Tage nach der Überdosierung

Azaimun® 50 mg Tabletten



mibe GmbH
Arzneimittel

Organsysteme	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	virale, mykotische und bakterielle Infektionen (darunter auch atypische, schwer verlaufende Infektionen, ausgelöst durch Varizella Zoster Viren oder andere Krankheitserreger) bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten		virale, mykotische und bakterielle Infektionen (darunter auch atypische, schwer verlaufende Infektionen, ausgelöst durch Varizella Zoster Viren oder andere Krankheitserreger) bei Patienten, die ausschließlich mit Azathioprin behandelt werden	PML verursacht durch JC-Virus (siehe Abschnitt 4.4)		Epstein-Barr-Virus-Infektion (häufig eine Reaktivierung einer alten, durchgemachten Infektion und in ursächlichem Zusammenhang stehend zur Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Tumore einschließlich Non-Hodgkin-Lymphome, Karzinome der Haut (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervix-Karzinome in situ, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4)	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei CED-Patienten, die gleichzeitig andere anti-TNF-Arzneimittel anwenden	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkdepression, Leukopenie	Thrombozytopenie	Anämie	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozyten-Hypoplasie	Hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. allg. Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase		Überempfindlichkeitsreaktionen mit letalem Ausgang, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					reversible Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, bisweilen mit Erbrechen	Pankreatitis am häufigsten bei Patienten mit Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung		Colitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organsysteme	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktions- werten	Lebensbedrohliche Leberschädigung (insbesondere bei Transplantat- empfängern) (histo- logische Befunde umfassen sinusoi- dale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenver- schluss und nodu- läre regenerative Hyperplasie)		Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes				Alopezie (in vielen Fällen spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung)		

erreicht. Die Hauptsymptome der Myelosuppression sind Ulzerationen im Mund- und Rachenraum, blaue Flecke, Fieber unklarer Genese und ungeklärte Infektionen. Weiterhin können Spontanblutungen und starke Abgeschlagenheit auftreten. Diese Symptome sind eher nach längerdauernder geringgradiger Überdosierung als nach einer hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten, der 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte, vor. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von mittelgradiger Leukopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Azathioprin. Magenspülungen sind angewendet worden. Im Falle einer Überdosierung müssen vor allem das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden.

Azathioprin ist dialysierbar. Deshalb kann die Dialyse zur Behandlung schwerer Überdosierungen eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AX01

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in-vivo rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol aufgespalten. 6-MP passiert Zellmembranen schnell und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen als das wichtigste aktive Nukleotid die Thioinosinsäure gehört. Die Aktivität von 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol ist bisher nicht ganz geklärt. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren. 6-MP wird außerdem durch die Xanthinoxidase, ein Enzym, das durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol inhi-

biert wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5), zum inaktiven Metaboliten Thioharnsäure abgebaut.

Azathioprin unterdrückt die Immunantwort. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden folgende Mechanismen postuliert:

- das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit
- die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung
- die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten)
- Störung der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Replikation durch Einbau der Purin-Thioanloga in die DNS.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht. 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. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden.

Lediglich 30 % der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. Azathioprin und seine Metaboliten sind liquorgängig.

Biotransformation:

Azathioprin wird zum größten Teil zu 6-Thioinosinsäure und Methylmercaptapurin-Ribonukleotid metabolisiert, welche teilweise für die Wirkung der Substanz verantwortlich sind. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktiven Metaboliten ist eingeschränkt; vor allem aber ist der Abbau zu eliminierbaren Stoffwechselprodukten vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Elimination:

Bis zu 50 % einer Dosis werden mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden, ca. 10 % in unveränderter Form. Nur 12,6 % der Dosis erscheinen innerhalb von 48 Stunden im Stuhl. Es gibt keinen Hinweis auf einen enterohepatischen Kreislauf. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung notwendig sein, da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten reduziert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) wird in Konzentrationen von 3,4–18 ng/ml mit der Muttermilch ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum 2-fachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung

Azaimun® 50 mg Tabletten



mibe GmbH
Arzneimittel

verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumore (Ratte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Cellulosepulver
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen zu 50 Tabletten, 60 Tabletten und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Bei der Handhabung von Azaimun Tabletten sollte das verantwortliche medizinische Fachpersonal die Richtlinien zum Umgang mit zytotoxischen Substanzen im Einklang mit aktuellen lokalen Empfehlungen oder Vorschriften beachten.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollen in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert und sicher beseitigt werden. Es wird die Hochtemperaturverbrennung empfohlen.

Die Tabletten dürfen nicht geteilt werden. Unmittelbar nach dem Kontakt mit den Tabletten sollen die Hände gewaschen werden. Es ist darauf zu achten, dass eventuelle Tablettenteilchen (z.B. bei einer Beschädigung einer Tablette) nicht eingeatmet werden und nicht mit der Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommen. Falls es zu einem Hautkontakt kommt, ist die Stelle mit Wasser und Seife zu waschen, bei Augenkontakt ist mit Wasser zu spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

52666.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. Juni 2005/19. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

03.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt