

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azathioprin acis® 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Azathioprin

1 Tablette enthält 50 mg Azathioprin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Azathioprin acis 50 mg sind gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Schmuckkerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin acis 50 mg ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung der akuten Abstoßungsreaktion nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge und Pankreas.

Azathioprin acis 50 mg ist innerhalb immunsuppressiver Therapieschemata üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).

Azathioprin acis 50 mg ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen zur Reduktion der Corticoid-Dosis oder bei Patienten, die Corticoide nicht vertragen bzw. bei denen mit hohen Dosen von Corticoiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritiden), die mit weniger toxischen antirheumatischen Basis-Therapeutika (disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können
- schwere oder mittelschwere chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- Autoimmunhepatitis
- systemischer Lupus erythematoses
- 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.

Azathioprin acis 50 mg 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.

Azathioprin acis 50 mg ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin acis 50 mg wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Corticoiden verabreicht und die Corticoid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise ausgeschlichen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 bis 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.

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 Azathioprin wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Corticoiden gegeben werden. Die Corticoid-Dosis kann schrittweise über Monate verringert werden. Die Behandlung mit Azathioprin 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 Erkrankungen

In der Regel beträgt die Anfangsdosis 1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag und sollte der therapeutischen Wirkung (die möglicherweise erst nach Wochen oder Mona-

ten 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 der chronisch aktiven Autoimmunhepatitis beträgt die Dosierung üblicherweise zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

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 für die Behandlung von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Dermatomyositis und Polyarteritis nodosa zu empfehlen.

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 für Kinder und Jugendliche wie für Erwachsene.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung in Kombination mit Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol

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).

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Azathioprin acis® 50 mg Tabletten

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

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 ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Ein Teilen der Tabletten ist zu vermeiden. Sollte das Teilen der Tabletten notwendig sein, sind eine Kontamination der Haut und das Einatmen von Tablettenpartikeln zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6). Bei der Langzeitanwendung sollten, falls nötig, andere Arzneimittel, die 25 mg Azathioprin enthalten, 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Azathioprin 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.

Während der ersten 8 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 gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin (siehe 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.

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.

Die Leberfunktion sollte insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen regelmäßig kontrolliert werden.

Bei manchen Menschen liegt ein angeborener Mangel des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (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 Ol-salazin, 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 Antikoagulantien 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 erythematoses 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.

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. Deswegen sollte Azathioprin bei diesen Patienten 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 Evaluierung 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 behandelt wurden, nachgewiesen. Die Rolle, die Azathioprin bei der Entwicklung dieser Fehlbildungen 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)

Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

Ein Behandlungsschema mit mehreren Immunsuppressiva (einschließlich Thiopurine) sollte daher mit Vorsicht angewendet werden, da es zu lymphoproliferativen Erkrankungen, darunter solchen mit berichteten Todesfällen, führen könnte. Eine Kombination mehrerer gleichzeitig angewendeter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für

Epstein-Barr-Virus (EBV) bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

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 Pflegepersonal (siehe Abschnitt 6.6). Wenn die Tablette halbiert werden soll, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettenstaub oder der Bruchstelle vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

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 / μ l 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.

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

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.

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 Azathioprin acis 50 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Xanthinoxidase-Inhibitoren (Gichtmittel)

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).

Neuromuskulär blockierende Mittel

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 Azathioprin zu informieren.

Immunsuppressiva

Wenn Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva wie Ciclosporin 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.

Myelosuppressive Mittel

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).

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

Bei gleichzeitiger Therapie mit Azathioprin und Wirkstoffen mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften können sich die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch für myelosuppressive Therapien, die kurz vor Aufnahme der Behandlung mit Azathioprin beendet wurden (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).

Furosemid

An experimentellem 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

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

Im Tierversuch erwies sich Azathioprin als teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3).

Azathioprin und seine Metaboliten wurden nach Behandlung der Mutter in geringen Konzentrationen im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen. Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhalten hatten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombozytopenie berichtet. Während der Schwangerschaft wird eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung der Mutter und eine Dosisreduzierung im Falle von Leukopenie angeraten.

Während der Behandlung mit Azathioprin und für mindestens 3 Monate nach dem Ende der Therapie müssen sowohl von männlichen als auch von weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Dies gilt auch für Patienten mit verminderter Fruchtbarkeit aufgrund chro-

Azathioprin acis® 50 mg Tabletten

nischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach der Transplantation üblicherweise wieder normalisiert.

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

Nach einer Azathioprin-Exposition *in utero* in Kombination mit Prednison wurde eine vorübergehende Beeinträchtigung 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 bekannt wurden.

Fertilität

Die Verbesserung 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 durch das Arzneimittel 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.

Siehe Tabelle auf den Seiten 5 und 6

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: <http://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 Azathioprin 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 Überdosis auf. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine einzelne Überdosis von 7,5 g Azathioprin eingenommen hatte. Die unmittelbaren toxischen Effekte dieser Überdosis 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 Überdosis Azathioprin eingenommen haben, ist nicht bekannt, obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressivum, ATC-Code: L04AX 01

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 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 der 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.

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:

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

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 Azathioprin acis (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag Azathioprin) in Kombination mit Prednison hinsichtlich Therapieversagern als signifikant besser im Vergleich zu Prednison 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 Corticosteroide mehr.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird nach oraler Anwendung gut resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht.

Verteilung

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.

Biotransformation

Azathioprin wird größtenteils zu 6-Thioinosinsäure und Methylmercaptapurin-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.

Elimination

Bis zu 50 % der Dosis werden in den ersten 24 Stunden nach der Anwendung im Urin, 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

Azathioprin acis® 50 mg Tabletten

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren 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, insbesondere Corticosteroiden, 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)				Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Non-Hodgkin-Lymphome, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Knochenmarkdepression, Leukopenie	Thrombozytopenie	Anämie	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozyten-Hypoplasie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase		Überempfindlichkeitsreaktionen mit letalem Ausgang, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					reversible Pneumonie	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Azathioprin acis® 50 mg Tabletten

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem 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	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten	Lebensbedrohliche venookklusive Lebererkrankung (insbesondere bei Transplantatempfängern)		Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Alopezie		

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.)

6-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 Empfindlichkeit beobachtet. Bei Kaninchen führte eine Dosis von 5 bis 15 mg/kg Körpergewicht/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 der Trächtigkeit für die Embryos tödlich.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Cellulosepulver, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.].

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 der Behältnisse

Blisterspackungen mit 20, 50 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 Azathioprin acis 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

acis Arzneimittel GmbH
 Lil-Dagover-Ring 7
 82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
 Telefax: 089/44 23 246 66
 E-Mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

49732.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.06.2005/23.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt