



Azafalk® 25mg Filmtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azafalk® 25mg Filmtabletten
Azathioprin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 25mg Azathioprin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Hellgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AE“ über „25“ auf der einen und „G“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Organtransplantation

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime beträgt die orale Anfangsdosis in der Regel bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 und 4 mg/kg Körpergewicht/Tag und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden. Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass die Therapie aufgrund des Risikos einer Transplantatabstoßung auf unbestimmte Zeit fortgeführt werden sollte, selbst wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Andere Anwendungsgebiete

In der Regel beträgt die Anfangsdosis 1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag. Sie sollte

dem klinischen Ansprechen, das u.U. erst nach Wochen oder Monaten eintritt, und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Für die Behandlung der Autoimmunhepatitis liegt die Dosis gewöhnlich zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, soll die Erhaltungsdosis auf die kleinstmögliche Menge reduziert werden, die zum Fortbestehen der therapeutischen Wirkung erforderlich ist. Wenn sich der Zustand des Patienten nicht innerhalb von 3–4 Monaten bessert, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und/oder einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung sollen Dosen im unteren Bereich des normalen Dosispektrums gegeben werden. Azathioprin ist bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) die Behandlung der juvenilen idiopathischen Polyarthritis, Dermatomyositis, Polyarteriitis nodosa und des systemischen Lupus erythematodes mit Azathioprin zu empfehlen.

Hinsichtlich der übrigen Anwendungsgebiete gelten die angegebenen Dosierungsempfehlungen ebenso für Kinder und Jugendliche wie für Erwachsene.

Ältere Patienten:

Spezielle Informationen über die Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten sind nicht verfügbar. Die Überwachung der Nieren- und Leberfunktion ist angezeigt und im Falle einer Funktionsbeeinträchtigung sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, die Dosierung für ältere Patienten im unteren Bereich des normalen Dosispektrums anzusiedeln (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen:

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

Es kann Wochen oder Monate dauern, bevor eine therapeutische Wirkung eintritt.

Das Arzneimittel ist für die Langzeittherapie geeignet, es sei denn, der Patient verträgt es nicht.

Anwendungen bei Patienten mit TPMT-Mangel:

Patienten, die unter einem seltenen, erblich bedingten TPMT-Mangel leiden, d.h. einer geringen oder fehlenden Thiopurin-S-Methyltransferase-Aktivität, tragen unter herkömmlichen Azathioprin-Dosen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität.

Bei diesen Patienten ist eine deutliche Reduktion der Dosis erforderlich. Die optimale Anfangsdosis für homozygote Patienten mit TPMT-Mangel wurde noch nicht festgelegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die meisten Patienten mit heterozygotem TPMT-Mangel vertragen die empfohlenen Azathioprin-Dosen, bei einigen kann jedoch eine Dosisreduktion erforderlich sein. Eine TPMT-Genotypisierung und -Phänotypisierung ist möglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Rheumatoide Arthritis und bestimmte hämatologische Störungen

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

Absetzen der Therapie:

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels, die in Abschnitt 6.1 aufgeführt sind
- Schwere Infektionen
- Schwere Störung der Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Impfung mit Lebendvakzinen (insbesondere BCG, Pocken und 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 Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen, da es bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Azathioprin wird nicht empfohlen. Ribavirin kann die Wirkung von Azathioprin beeinträchtigen und dessen Toxizität steigern (siehe Abschnitt 4.5).

Die Therapie sollte durch einen in Immunerkrankungen und deren Behandlung erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Überwachung

Die Anwendung von Azafalk® kann mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein; daher soll es nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf schädliche Wirkungen überwacht werden kann.

Insbesondere ist die hämatologische Reaktion zu überwachen und die Erhaltungsdosis auf die kleinstmögliche Menge zu reduzieren, die für ein klinisches Ansprechen erforderlich ist.

Azafalk® 25mg Filmtabletten



Während der ersten 8 Wochen der Behandlung soll mindestens einmal wöchentlich ein Gesamtblutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden. Häufigere Kontrollen sind angezeigt bei:

- Einsatz höherer Dosen
- älteren Patienten
- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
- gering- bis mittelgradigen Leberfunktionsstörungen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2)
- gering- bis mittelgradiger Myelosuppression (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Patienten mit Hypersplenismus.

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

Beim ersten Anzeichen einer abnormen Abnahme der Blutwerte ist die Therapie sofort abzubrechen, da Leukozyten und Thrombozyten auch nach Beendigung der Therapie weiter sinken können. Die Serumwerte von alkalischer Phosphatase, Transaminase und Bilirubin sollen überwacht werden; ein Anstieg dieser Werte kann eine Reduzierung der Dosis oder ein zeitweiliges Aussetzen der Behandlung erforderlich machen.

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

Azathioprin ist hepatotoxisch. Daher müssen im Verlauf der Behandlung routinemäßig Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer bestehenden Lebererkrankung oder Patienten, die gleichzeitig eine andere potentiell hepatotoxische Therapie erhalten, werden häufigere Kontrollen empfohlen. Patienten sollen darauf hingewiesen werden, bei Auftreten eines Ikterus die Therapie mit Azathioprin sofort zu beenden.

Engmaschige Blutbildüberwachung ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit

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

Etwa 10% der Patienten haben, bedingt durch einen genetischen Polymorphismus, eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT). Diese Patienten können Azathioprin u. U. nicht vollständig metabolisieren und sind deshalb einer höheren myelotoxischen Wirkung ausgesetzt. Besondere Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Einnahme von Aminosalicylsäure-Derivaten (einschließlich Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin) angezeigt, die das Enzym TPMT hemmen.

Vor Therapiebeginn sollte eine Phäno- oder Genotypisierung durchgeführt werden, um einen potenziellen TPMT-Mangel festzustellen. Bei Patienten, die 6-Mercaptopurin in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8), wurde über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundärer Leukämie und Myelodysplasie berichtet. Einige Labors bieten eine TPMT-Typisierung an, jedoch hat sich gezeigt, dass mit diesen Untersuchungen nicht alle Patienten mit Risiko für eine schwere Toxizität identifiziert werden konnten. Auf eine engmaschige Überwachung des Blutbildes kann daher nicht verzichtet werden.

Unter Umständen ist die Reduktion der Azathioprin-Dosis erforderlich, wenn diese Substanz mit anderen Arzneimitteln, deren primäre oder sekundäre Toxizität in einer Myelosuppression besteht, verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Nieren- und/oder Leberfunktion:

Bei Verabreichung von Azathioprin an Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion ist bei diesen Patienten in Erwägung zu ziehen und die hämatologische Reaktion ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom

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

Varicella-Zoster-Virusinfektion:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Immunsuppressiva kann eine Infektion mit Varicella Zoster (VZV, Varicella und Herpes Zoster) einen schweren Verlauf nehmen. Insbesondere sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Vor Therapiebeginn sollte der Arzt Informationen über mögliche frühere VZV-Erkrankungen des Patienten einholen. Eine serologische Untersuchung kann Aufschluss geben, wenn Unklarheit über eine Virusexposition in der Vergangenheit besteht.
- Patienten ohne Virusexposition in der Vergangenheit sollten den Kontakt mit Personen, die an Windpocken oder Herpes Zoster erkrankt sind, vermeiden.
- Wenn der Patient mit VZV in Kontakt gekommen ist, ist Vorsorge zu treffen, um eine Erkrankung an Windpocken oder Herpes Zoster zu vermeiden. Eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) sollte in Erwägung gezogen werden.
- Wenn der Patient sich mit VZV infiziert hat, sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Hierzu zählen u. a. eine antivirale und symptomatische Therapie.

Mutagenität:

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, wurden Chromosomenanomalien festgestellt. Es ist jedoch schwierig

die Rolle von Azathioprin bei der Entwicklung dieser Anomalien zu beurteilen.

Chromosomenanomalien, die im Verlauf der Zeit verschwinden, wurden in den Lymphozyten von Kindern von Patienten beobachtet, die mit Azathioprin behandelt wurden. Mit Ausnahme von äußerst seltenen Fällen wurden keine Anzeichen von körperlichen Auffälligkeiten festgestellt.

Unter Azathioprin und langwelligem UV-Licht zeigte sich bei Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen mit Azathioprin behandelt wurden, eine synergistische klastogene Wirkung.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Azathioprin zusammen mit neuromuskulär wirkenden Substanzen wie d-Tubocurarin oder Succinylcholin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). Es kann auch die neuromuskuläre Blockade, die durch depolarisierende Substanzen wie Succinylcholin hervorgerufen wird, verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, im Falle einer bevorstehenden Operation ihren Anästhesisten über die Behandlung mit Azathioprin zu informieren.

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

Kanzerogenität:

Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie haben ein erhöhtes Risiko Non-Hodgkin-Lymphome und andere Malignome zu entwickeln, vor allem Karzinome der Haut (Melanom und Basaliom), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) sowie Zervixkarzinome *in situ*. Das Risiko scheint mit der Intensität und Dauer der Immunsuppression und weniger mit der Anwendung spezifischer Wirkstoffe zusammenzuhängen. Über einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion oder dem Absetzen der immunsuppressiven Therapie und einer teilweisen oder vollständigen Regression von Non-Hodgkin-Lymphomen und Kaposi-Sarkomen wurde berichtet.

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

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

Bei gleichzeitiger zytotoxischer Therapie soll Azathioprin nur unter Beobachtung eingesetzt werden. Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, haben ein erhöhtes Risiko einer Überimmunsuppression. Diese Patienten sollten daher mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden.



Azafalk® 25mg Filmtabletten

Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML):

PML ist eine opportunistische Infektion, die durch das JC-Virus verursacht wird. Sie wurde bei Patienten beobachtet, die eine Azathioprin-Therapie zusammen mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen erhalten hatten. Eine immunsuppressive Therapie soll bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die den Verdacht einer PML nahe legen, ausgesetzt und anhand einer angemessenen Beurteilung eine Diagnose gestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Fertilität:

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen während einer Azathioprin-Therapie und mindestens weitere drei Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit infolge chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach einer Transplantation im Allgemeinen normalisiert.

Es wurde berichtet, dass Azathioprin die Wirksamkeit von intrauterinen Empfängnisverhütungsmitteln beeinträchtigt. Es wird daher empfohlen, alternative oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Absetzerscheinungen nach Abbruch einer Azathioprin-Therapie

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

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

Bei Anwendung von inaktivierten Vakzinen oder Toxoidimpfstoffen zusammen mit Azathioprin soll die Immunantwort immer mittels Titerbestimmung kontrolliert werden.

Hinweis für den Umgang mit dem Arzneimittel:

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Dies sollte vor allem bei schwangeren Krankenschwestern berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann zu einer atypischen und möglicherweise schädlichen Reaktion auf Lebendvakzinen führen. Auf Grund theoretischer Erwägungen ist daher die Gabe von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

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

Das Ergebnis einer kleinen klinischen Studie deutet darauf hin, dass Azathioprin in

therapeutischen Standarddosierungen keinen schädlichen Einfluss auf die Reaktion auf polyvalente Pneumokokkenimpfstoffe hat (bewertet anhand der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration, siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung anderer Arzneimittel zusammen mit Azathioprin:

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was eine verminderte Produktion von aktiven 6-Thioguanin-Nukleotiden zur Folge hat und die Produktion des aktiven 6-Mercaptopurin-Ribonukleotids anregt. Nach gleichzeitiger Gabe von Azathioprin und Ribavirin wurde eine schwere Myelosuppression berichtet, daher wird von einer gleichzeitigen Verabreichung abgeraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften wie Penicillamin kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch, wenn die myelosuppressive Behandlung erst kurz vor Beginn der Azathioprin-Therapie beendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Berichte, wonach es infolge von klinischen Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol zu schweren hämatologischen Störungen wie Neutropenie und Thrombozytopenie kommt, sind widersprüchlich.

Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin durch eine Blockierung des Enzyms Xanthinoxidase, wodurch es zu einer verminderten Umwandlung von biologisch aktiver 6-Thioinosinsäure zu biologisch unwirksamer Thioharnsäure kommt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol mit Azathioprin muss daher die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es gibt klinische Hinweise, dass Azathioprin eine antagonistische Wirkung gegen nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien 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).

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Aminosäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin besteht auf Grund der Hemmung des hepatischen Abbaus von Azathioprin das Risiko einer erhöhten myelosuppressiven Wirkung (siehe Abschnitt 4.4). Aus diesem Grund müssen bei gleichzeitiger Anwendung mit Aminosäure-Derivaten niedrigere Dosen von Azathioprin in Erwägung gezogen werden.

Unter oraler Einnahme von Methotrexat 20 mg/m² kam es zu einem Anstieg des AUC von 6-Mercaptopurin um ca. 31 % und unter Methotrexat 2 oder 5 g/m² kam

es zu einem Anstieg des AUC von 6-Mercaptopurin um 69 bzw. 93 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und hochdosiertem Methotrexat muss daher eine Dosisanpassung erfolgen, um eine angemessene Leukozytenzahl aufrecht zu erhalten.

Es wurden Fälle berichtet, die den Verdacht von hämatologischen Nebenwirkungen (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie) bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und ACE-Hemmern nahe legen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei der Behandlung von Morbus Crohn-Patienten mit anhaltender Azathioprin-Therapie wurden Wechselwirkungen beobachtet. Es kam bei den Patienten zu einem vorübergehenden Anstieg der 6-TGN-Konzentration (6-Thioguanin-Nukleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und einem Absinken der durchschnittlichen Leukozytenzahl während den ersten Wochen nach einer Infliximab-Infusion. Nach 3 Monaten waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

Wirkung von Azathioprin auf andere Arzneimittel:

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Azathioprin wurde eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol beschrieben. Aus diesem Grund muss unter Umständen die Dosierung der Antikoagulanzen erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). Werden Antikoagulanzen zusammen mit Azathioprin verabreicht, wird eine engmaschige Überwachung mit Koagulationstests empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Azathioprin darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung eingesetzt werden. In tierexperimentellen Studien erwies sich Azathioprin als teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Angaben zur Teratogenität beim Menschen sind widersprüchlich.

Es wurde nachgewiesen, dass Azathioprin und seine Metaboliten nach Einnahme durch die Mutter in signifikanten Konzentrationen im fötalen Blutkreislauf und im Fruchtwasser erschienen. Leukopenie und/oder Thrombozytopenie wurden bei einer Reihe von Neugeborenen festgestellt, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung erforderlich. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen.

Azafalk® 25mg Filmtabletten

Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit auf Grund chronischer Urämie, da sich diese nach der Transplantation im Allgemeinen normalisiert. Es wurde berichtet, dass Azathioprin die Wirksamkeit von intrauterinen Empfängnisverhütungsmitteln beeinträchtigen kann. Es wird daher empfohlen, alternative oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Eine intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt wurden nach gemeinsamer Behandlung mit Azathioprin und Prednison festgestellt. Die Langzeitfolgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind nicht bekannt, aber viele Kinder, die *in utero* diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, haben inzwischen das Alter von 10 Jahren erreicht, ohne dass irgendwelche Probleme bekannt wurden.

Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb darf während der Therapie mit Azathioprin nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bis zu 50 % der Patienten ist mit Nebenwirkungen zu rechnen. Die Art, Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen kann sowohl von der Azathioprin-Dosis und der Behandlungsdauer, als auch von der zu Grunde liegenden Erkrankung des Patienten oder den Begleittherapien abhängen.

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen von Azathioprin sind in der Tabelle auf Seite 5 aufgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei Patienten, die mit Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, behandelt wurden, zeigte sich eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer und atypischer Infektionen mit Varicella, Herpes Zoster und anderen Krankheitserregern (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen des Immunsystems

Unterschiedliche klinische Symptome, die offensichtlich idiosynkratische Anzeichen einer Überempfindlichkeit darstellen, wurden nach Anwendung von Azathioprin berichtet. In einigen Fällen konnte der Zusammenhang mit Azathioprin durch eine Wiederaufnahme der Therapie bestätigt werden.

In sehr seltenen Fällen kam es im Zusammenhang mit anderen schweren zu Grunde liegenden Erkrankungen zum Tod. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion führte das sofortige Absetzen von Azathioprin und, wenn erforderlich, die Einleitung kreislaufunterstützender Maßnahmen in den meisten Fällen zu einer Erholung. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf das Arzneimittel darf Azathioprin nicht erneut angewendet werden.

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

Azathioprin kann im Zusammenhang mit einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Knochenmarkdepression stehen, die sich meistens als Leukopenie, manchmal auch als Anämie und Thrombopenie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die beispielsweise durch TPMT-Mangel oder Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen für eine Myelosuppression prädisponiert sind, und wenn bei gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol die Azathioprin-Dosis nicht verringert wird. Im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie ist es zu reversiblen, dosisabhängigen Anstiegen des mittleren korpuskulären Volumens und des Hämoglobingehalts der roten Blutkörperchen gekommen. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

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

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt bei einigen Patienten Übelkeit auf. Gastrointestinale Störungen können verringert werden, indem Azathioprin in aufgeteilten Dosen und/oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Insbesondere nach Nierentransplantation und bei entzündlichen Darmerkrankungen wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten über das Auftreten von Pankreatitis berichtet. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines bestimmten Arz-

neimittels in Verbindung zu bringen, jedoch wurde nach Re-Exposition gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt.

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

Hepatobiliäre Störungen

Eine seltene, aber lebensbedrohliche Lebervenenverschlusskrankheit wurde während der chronischen Anwendung von Azathioprin vor allem bei Transplantationspatienten beschrieben. In einigen Fällen konnte durch das Absetzen von Azathioprin entweder eine vorübergehende oder eine dauerhafte Erholung der feingeweblichen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üblicherweise reversibel. Diese könnten mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Tumore zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Die Tumore entstehen üblicherweise aufgrund einer Immunsuppression (induziert durch Onkoviren oder natürliche Bestrahlung). Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Meldung von möglichen Nebenwirkungen

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-Ver-



Azafalk® 25mg Filmtabletten

	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10000 bis < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätz- bar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virale, mykotische und bakterielle Infek- tionen bei transplan- tierten Patienten, die Azathioprin zusam- men mit anderen Im- munsuppressiva er- hielten. Bei 20 % der nierentransplantierten Patienten	Anfälligkeit für In- fektionen bei Pa- tienten mit ent- zündlichen Darmerkrankungen	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei anderen Patienten- populationen. Bei < 1 % der Patienten mit rheumatoider Arthri- tis (RA)		Fälle von PML in Zusammenhang mit JC-Virus wurden nach Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen immunsup- pressiven Substan- zen berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Bei bis zu 2,8 % der nierentransplantierten Patienten, signifikant weniger Fälle (oder gar keine) bei anderen Indikationen (in ab- nehmender Häufig- keit): Plattenepithel- karzinom der Haut, Non-Hodgkin-Lym- phome, Zervixkarzi- nom, Kaposi-Sarkom, Vulvakarzinom	Lymphoproliferative Er- krankung nach Trans- plantation		Akute myeloische Leukämie und myelodysplastische Syndrome	
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	Depression der Kno- chenmarkfunktion; Leukopenie: – bei > 50 % der nie- rentransplantierten Patienten (schwer bei 16 %), – bei 28 % der RA-Pa- tienten, – bei 15 % der Patien- ten mit Morbus Crohn.	Thrombozytopenie. Schwere Leukope- nie bei 5,3 % der RA-Patienten.	Anämie	Agranulozytose, Pan- zytopenie, aplastische Anämie, megaloblas- täre Anämie, Erythro- zytenhypoplasie.	Hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immun- systems			Überempfindlichkeits- reaktionen die sich in all- gemeinem Unwohlsein, Hypotonie, Schwindel, Leukozytose, Exanthem, starker Übelkeit und Er- brechen, Diarrhoe, Fieber, Rigor, Schüttelfrost, flüch- tigem Ausschlag, Myalgie, Arthralgie, Vaskulitis, Nie- renfunktionsstörung, An- stieg der Leberenzyme äußern können.		Überempfindlich- keitsreaktionen mit tödlichem Aus- gang.	
Erkrankungen des Nervensystems						Meningismus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Interstitielle Pneumo- nie (reversibel).		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit und Appe- titlosigkeit mit gele- gentlichem Erbrechen bei 12 % der RA-Patienten.	Pankreatitis (0,2 bis 8 %, am häufigsten bei Organempfän- gern und Patienten mit Morbus Crohn).	Fettstühle, Diarrhoe.	Magen-Darm-Geschwü- re, Darmblutungen, -ne- krosen oder -perforation, Kolitis, Divertikulitis. Diese Komplikationen treten nur nach Trans- plantationen auf. Die Ur- sache ist unklar. Jedoch kann die gleichzeitige Behandlung mit Steroi- den eine Rolle spielen.		

Azafalk® 25mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle

	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10000 bis < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätz- bar)
Leber- und Gallenerkran- kungen		Leberfunktionsstö- rungen. Verschie- denartige Störun- gen einschließlich Cholestase, de- struktiver Cholangi- tis, Peliosis hepatis, Disse-Raum-Fibro- se und nodulär re- generativer Hyper- plasie. Bei 3 bis 10% der nierentransplan- tierten Patienten.	Lebertoxizität bei < 1 % der RA Patienten.	Lebensbedrohliche Lebervenenver- schlusskrankheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Alopezie		Stevens-Johnson- Syndrom und to- xisch epidermale Nekrolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Akutes Nie- renversagen

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Im Falle einer Überdosierung ist die wahrscheinlichste Auswirkung eine Myelosuppression, die gewöhnlich ihr Maximum 9–14 Tage nach der Überdosierung erreicht. Die Hauptsymptome einer Myelosuppression sind Ulzerationen im Rachenraum, Fieber und Infektionen. Weiterhin können Blutergüsse, Blutungen und Abgeschlagenheit auftreten. Eine hohe Einzeldosis Azathioprin wirkt weniger toxisch als eine längerdauernde geringgradige Überdosierung (z.B. durch ärztliche Verordnung). Obwohl sich eine Besserung verzögern kann, tritt sie gewöhnlich nach Tag 12 der Überdosierung ein, vorausgesetzt der Patient hat inzwischen keine weitere hohe Dosis eingenommen.

Im Falle der Einnahme einer Einzeldosis von über 7,5 g Azathioprin waren die sofortigen toxischen Wirkungen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, gefolgt von leichter Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung verlief ohne weitere Symptome.

Behandlung
Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Azathioprin. Die Behandlung erfolgt sympto-

matisch. Im Falle einer Überdosierung müssen vor allem das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden, falls eine Bluttransfusion und andere unterstützende Maßnahmen erforderlich werden. Eine aktive Behandlung (z.B. die Anwendung von Aktivkohle) ist bei einer Azathioprin-Überdosierung unter Umständen nicht wirksam, falls sie später als 60 Minuten nach der Einnahme erfolgt. Obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Nutzen einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04 AX01

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

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 Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt. Dazu gehört auch die Thioinosinsäure als das wichtigste aktive Nukleotid. Die Aktivität des Methylnitroimidazol-Anteils ist bisher nicht ganz geklärt. In verschiedenen Systemen scheint er jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich mit der von 6-MP zu modifizieren.

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

- Die Wirkung des freigesetzten 6-MP als Purin-Antimetabolit.
- Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- Die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).
- Die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Replikation durch Einbau von Thio-Purin-Analoga in die DNS.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

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

Verteilung:

Das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das durchschnittliche (± SD) scheinbare V_{dss} von 6-MP beträgt 0,9 (± 0,8) l/kg, obgleich es sich dabei um eine zu niedrige Schätzung handeln kann, da 6-MP über den gesamten Körper ausgeschieden wird (und nicht nur über die Leber).



Azafalk® 25mg Filmtabletten

Die nach intravenöser oder oraler Verabreichung im Liquor cerebrospinalis (LCS) gefundenen 6-MP-Konzentrationen sind gering bis vernachlässigbar.

Biotransformation:

Azathioprin wird *in vivo* durch Glutathion-S-Transferase rasch zu 6-MP und einem Methylnitroimidazol-Rest abgebaut. 6-MP passiert leicht die Zellmembran und wird weitgehend über verschiedene enzymatische Reaktionen in aktive und inaktive Metaboliten abgebaut, ohne dass dabei ein Enzym eine vorherrschende Stellung einnimmt. Aufgrund der metabolischen Komplexität können nicht alle Fälle von fehlender Aktivität und/oder ausgeprägter Myelosuppression mit der Hemmung eines Enzyms erklärt werden. Die für den Abbau von 6-MP oder weiteren Metaboliten überwiegend verantwortlichen Enzyme sind: das polymorphe Enzym Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5) und Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Zu den weiteren, an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligten Enzymen zählen: Guanosin-Monophosphatsynthetase (GMPS-bildende TGNs) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin selbst wird durch Aldehyd zu potentiell aktivem 8-Hydroxy-Azathioprin abgebaut. Über andere enzymatische Reaktionen werden weitere inaktive Metaboliten gebildet.

Gen-Polymorphismen der verschiedenen am Azathioprin-Metabolismus beteiligten Enzymsysteme lassen sich teilweise zur Vorhersage möglicher Nebenwirkungen einer Azathioprin-Therapie nutzen.

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT):

Die TPMT-Aktivität steht in einem reziproken Verhältnis zur Konzentration von aus 6-MP gebildeten Thioguanin-Nukleotiden in den Erythrozyten. Je höher die Konzentration von Thioguanin-Nukleotiden, desto ausgeprägter ist die Verminderung der Leukozyten- und Neutrophilenzahlen. Menschen mit TPMT-Mangel entwickeln sehr hohe Konzentrationen zytotoxischer Thioguanin-Nukleotide.

Durch Genotypisierung kann das Allel-Muster eines Patienten ermittelt werden. Derzeit sind 3 Allele (TPMT * 2, TPMT * 3A und TPMT * 3C) bei ca. 95 % der Menschen für eine verminderte TPMT-Aktivität verantwortlich. Etwa 0,3 % (1:300) der Patienten besitzen zwei nicht funktionsfähige Allele (homozygot defizient) des TPMT-Gens und eine geringe oder nicht nachweisbare Enzymaktivität. Bei etwa 10 % der Patienten findet sich ein nicht funktionsfähiges TPMT-Allel bzw. eine geringe bis mittlere TPMT-Aktivität und 90 % der Patienten haben eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionsfähigen Allelen. Es gibt u. U. auch eine Gruppe von ca. 2 % Patienten mit sehr hoher TPMT-Aktivität. Durch Phänotypisierung werden die Thiopurin-Nukleotid-Konzentration bzw. die TPMT-Aktivität in Erythrozyten ermittelt, die ebenfalls zur Information herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.4). Die Genotypisierung ist keine Garantie dafür, dass keine Nebenwirkungen auftreten. Die Überwachung muss unverändert beibehalten werden.

Eliminierung:

Nach oraler Verabreichung von 100 mg mit 35S markiertem Azathioprin erschien nach 24 Stunden 50 % der Radioaktivität im Urin und 12 % in den Fäzes. Im Urin fand sich vorwiegend der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure. Weniger als 2 % wurden in Form von Azathioprin oder 6-MP mit dem Urin ausgeschieden. Azathioprin besitzt eine hohe hepatische Extraktionsrate mit einer Gesamtklearance von über 3 l/min bei gesunden Freiwilligen. Angaben zur renalen Clearance oder Halbwertszeit von Azathioprin liegen nicht vor. Die renale Clearance von 6-MP beträgt 191 ml/min/m², seine Halbwertszeit liegt bei 0,9 Stunden.

Besondere Patientenpopulationen:

Ältere Patienten:

Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Menschen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen:

In Studien mit Azathioprin wurden keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von 6-MP bei Patienten mit Urämie gegenüber nierentransplantierten Patienten festgestellt. Da über die Wirkung aktiver Metaboliten von Azathioprin bei Nierenfunktionsstörungen wenig bekannt ist, sollte eine Reduzierung der Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Azathioprin und/oder seine Metaboliten werden durch Hämodialyse eliminiert. Etwa 45 % der radioaktiv-markierten Metaboliten werden während einer 8-stündigen Dialyse eliminiert.

Leberfunktionsstörung:

In einer Studie zu Azathioprin mit nierentransplantierten Patienten wurden drei Gruppen unterschieden: Patienten ohne Lebererkrankung, Patienten mit Leberfunktionsstörung (ohne Zirrhose) und Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose. Die Studie zeigte, dass die Exposition gegenüber 6-Mercaptopurin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Zirrhose 1,6-mal und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose 6-mal höher war als bei Patienten ohne Lebererkrankung. Aus diesem Grund sollte eine Reduzierung der Dosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien am Tier haben gezeigt, dass in erster Linie das hämatopoetische System beeinflusst wird, und zwar in Form einer Hemmung der Granulopoese sowie einer reduzierten Ausbildung von Megakaryozyten und folglich einer reduzierten Thrombozytenbildung. Bei Hunden führte eine über 10 Tage verabreichte Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag zum Tod durch Agranulozytose.

Mit der Wirkung auf die Hämatopoese ist eine Wirkung auf das lymphatische System mit einer Atrophie des Lymphgewebes verbunden. Bei Rhesusaffen wurde dieser Ef-

fekt bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet.

Azathioprin und 6-MP können die Leber schädigen. Eine reversible Lebertoxizität wurde bei Hunden beobachtet. Hunde reagieren in dieser Hinsicht sehr empfindlich. Bei ihnen tritt eine Lebertoxizität bereits bei einer Dosis von nur 5 mg/kg Körpergewicht/Tag auf.

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

Bei einer Konzentration von 50 µg/ml *in vitro* rief Azathioprin an menschlichen Lymphozyten zytogenetische Schäden hervor. Solche zytogenetischen Schäden traten auch an Lymphozyten von Kaninchen bei Azathioprin-Dosen von 5–20 mg/kg Körpergewicht/Tag auf. Im Ames-Test war Azathioprin ebenfalls mutagen.

In den Untersuchungslabors von Wellcome wurden Kanzerogenitätsstudien an jeweils 100 männlichen und 100 weiblichen CD1-Mäusen durchgeführt, denen 0, 0,3 und 10 mg Azathioprin pro kg Körpergewicht und Tag über 18 Monate verabreicht wurde. Die Mäuse in der Hochdosisgruppe erhielten dabei in den Wochen 21 bis 38 kein Azathioprin. Bei beiden Geschlechtern wurde ein dosisabhängig vermehrtes Vorkommen von Lymphosarkomen beobachtet.

Eine ähnliche Studie an Ratten führte zur Karzinombildung bei den behandelten Tieren. Die Häufigkeit des Vorkommens war jedoch nicht dosisabhängig.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph.Eur.)
Maisstärke
Povidon K25
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.).

Filmüberzug:

Hypromellose; Macrogol 8000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterstreifen

Azafalk® 25mg Filmtabletten sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Originalpackungen mit
50 [N 2] oder 100 [N 3] Filmtabletten.

Azafalk® 25mg Filmtabletten

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Da Azathioprin mutagen und möglicherweise karzinogen ist, soll dennoch entsprechend vorsichtig mit den Tabletten umgegangen werden.

Sowohl Reste des Arzneimittels als auch kontaminierte Hilfsmittel sollten vorübergehend in deutlich beschrifteten Behältern aufbewahrt und dann sicher entsorgt werden. Eine Abfallverbrennung bei hohen Temperaturen wird empfohlen.

Nicht verwendetes oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstraße 5
79108 Freiburg
Germany
Tel.: 0761/1514-0
Fax: 0761/1514-321
E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de
www.drfalkpharma.de

8. Zulassungsnummer

47309.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung:
28. Februar 2007

10. Stand der Information

September 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt