

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 34,36 mg – 35,25 mg Lactose.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 68,72 mg – 70,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtablette

Orange-braune, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AZ25“ auf der einen Seite und einer glatten Fläche auf der anderen Seite.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtablette

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

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

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

- schweren Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis, die mit weniger toxischen

Basistherapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können,

- schwere oder mäßig schwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa),
- systemischer Lupus erythematoses,
- Dermatomyositis und Polymyositis,
- chronisch-aktive Autoimmunhepatitis,
- Polyarteritis nodosa,
- autoimmune hämolytische Anämie,
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung Dosierung

Zum Einnehmen.

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

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

Transplantation

In Abhängigkeit vom ausgewählten immunsuppressiven Regime kann am ersten Tag der Therapie eine Dosierung von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 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 STADA® -Therapie unbegrenzt erfolgen sollte, selbst wenn nur niedrige Dosen notwendig sind.

Andere Erkrankungen

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

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

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

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

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenen, mutierten NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe 4.4). Daher kann vor dem Beginn

der Behandlung mit Azathioprin eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die Anwendung von Azathioprin STADA® für die Behandlung von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematoses, Dermatomyositis und Polyarteritis nodosa zu empfehlen.

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).

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).

Dauer der Anwendung

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 STADA® 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).

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 Knochenmarkfunktion,
- 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 STADA® ist mit potenziellen Gefahren verbunden;

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten

STADAPHARM

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

- beim Einsatz höherer Dosen,
- bei älteren Patienten,
- bei Nierenfunktionsstörungen,
- bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2),
- bei leichten bis mäßigen Knochenmarksfunktionsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.2),
- bei Patienten mit Milzüberfunktion.

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, Hämatoeme, Blutungen oder andere Anzeichen einer Myelosuppression zu informieren.

- Die Leberfunktion sollte insbesondere bei Patienten mit Leberdysfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei manchen Menschen liegt ein angeborener Mangel des Enzyms Thiopurinmethyltransferase (TPMT) vor; diese reagieren ungewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin und können nach Aufnahme der Behandlung mit Azathioprin STADA® dazu neigen, eine rasch fortschreitende Knochenmarkdepression zu entwickeln. Dieses Problem könnte durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die TPMT hemmen, wie z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, verstärkt werden. Ferner wurde berichtet, dass sich durch die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöhte, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen Zytotoxika erhielten (siehe Abschnitt 4.8).
- 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.
- Die Blutgerinnung sollte engmaschig überwacht werden, wenn Antikoagulation vom Cumarintyp zusammen mit Azathioprin STADA® verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Absetzen von Azathioprin STADA® kann zu einer gravierenden Verschlimmerung des Zustands führen, z.B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, Dermatomyositis und Polymyositis; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; Polyarteritis nodosa; chronisch refraktärer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura; autoimmuner hämolyti-

scher Anämie; schwerer aktiver rheumatoider Arthritis oder autoimmuner Hepatitis.

- Das Absetzen von Azathioprin STADA® sollte immer ausschleichend unter engmaschiger Überwachung erfolgen.
- Wenn inaktivierte oder toxische Impfstoffe zusammen mit Azathioprin STADA® angewendet werden, sollte die Immunantwort stets mit einer Titerbestimmung überprüft werden.
- Bei Patienten ist es während der Behandlung mit Azathioprin zu einer erhöhten Anzahl von Hautkarzinomen gekommen. Betroffen waren hierbei hauptsächlich Bereiche der Haut, die der Sonne ausgesetzt waren. Patienten sollten gewarnt werden, sich keiner übermäßigen Sonnen- oder UV-Strahlung auszusetzen, und die Haut sollte in regelmäßigen Abständen untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe auch Abschnitt 4.3).
- Patienten, die gleichzeitig eine zytotoxische Therapie erhalten, darf Azathioprin STADA® nur unter Aufsicht verabreicht werden.

Mutagenität

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

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die eine Immunsuppressivtherapie erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome 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 eine Reduktion oder ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen oder vollständigen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung und Kaposi-Sarkomen 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 Filmtablette halbiert werden soll, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettenstaub oder der Bruchstelle vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

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).

Makrophagenaktivierungssyndrom

Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten 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.

Infektionen

Patienten, die mit 6-Mercaptopurin alleine oder mit 6-Mercaptopurin in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Anfälligkeit für Viren-, Pilz- und bakterielle Infektionen, darunter auch schwere oder atypische Infektionen und Virusreaktivierungen. Die Infektionen und Komplikationen können bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten einen schwereren Verlauf nehmen.

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus muss vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden.

Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutrophilischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenen, mutierten NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10% bei Ostasiaten, 4% bei hispanischer Bevölkerung, 0,2% bei Europäern und 0% bei Afrikanern. Eine

engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Neuromuskuläre Blocker

Besondere Sorgfalt ist erforderlich, wenn Azathioprin zusammen mit neuromuskulären Blockern wie Atracurium, Rocuronium, Cisatracurium oder Suxamethonium (auch als Succinylcholin bezeichnet) verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5). Anästhesisten sollten sich erkundigen, ob ihre Patienten vor einer Operation Azathioprin erhalten.

Sonstige Bestandteile:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Azathioprin STADA® nicht einnehmen.

Azathioprin STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer 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). Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarksuppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.
- Es gibt klinische Hinweise, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien, wie d-Tubocurarin, aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die durch depolarisierende Muskelrelaxantien wie Succinylcholin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade verstärkt (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihren Anästhesisten vor einer Operation über ihre Behandlung mit Azathioprin STADA® zu informieren.
- Wenn Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Tacrolimus kombiniert wird, muss das erhöhte Risiko einer übermäßigen Immunsuppression berücksichtigt werden.
- 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-Infu-

sion, die nach 3 Monaten wieder bei den vorhergehenden Werten lagen.

- Es besteht das Risiko einer erhöhten myelosuppressiven Wirkung von Azathioprin, da dessen Stoffwechsel in der Leber gehemmt wird, wenn Azathioprin gleichzeitig mit Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).
- 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).
- Durch eine gleichzeitige Therapie mit Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulphamethoxazol, Cimetidin oder Indomethacin 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).
- An menschlichem Lebergewebe wurde *in vitro* gezeigt, dass Furosemid die Metabolisierung von Azathioprin reduziert. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.
- 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).
- 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 STADA® 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 einer Anwendung bei der Mutter in niedrigen Konzentrationen im Blut des Fötus und im Fruchtwasser gefunden. Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhalten hatten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombozytopenie berichtet. Während der Schwangerschaft ist besondere Sorgfalt bei der hämatologischen Überwachung der Mutter und eine Dosisreduzierung im Falle von Leukopenie angeraten.

Während der Behandlung mit Azathioprin und mindestens drei Monate nach dem Ende der Therapie müssen sowohl von männlichen als auch von weiblichen Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Dies gilt auch für Patienten mit verminderter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich dies nach der Transplantation üblicherweise wieder normalisiert. Es wurde berichtet, dass Azathioprin die Wirksamkeit von Intrauterinpressuren 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 Prednisolon wurde von intrauterinen Wachstumsverzögerungen und Frühgeburten berichtet. Die langfristigen Folgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind nicht bekannt, aber viele Kinder, die dem Wirkstoff *in utero* ausgesetzt waren, haben inzwischen das Alter von zehn Jahren erreicht, ohne dass Probleme berichtet wurden.

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).

Fertilität

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

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 Knochenmarkfunktion, die sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert. Leukopenie kann bei mehr als 50% aller mit konventionellen Azathioprin-Dosen behandelten Patienten auftreten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Transplantatempfänger, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten.

Sehr häufig: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

Andere Indikationen.

Gelegentlich: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen; Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen.

Bei Patienten, die Azathioprin alleine oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Corticosteroiden, erhalten, zeigte sich eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

Sehr selten: Nach Anwendung von Azathioprin zusammen mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von durch den JC-Virus verursachter PML berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Selten: Neoplasien einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und *In-situ*-Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämie und Myelodysplasie (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Risiko, lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebskrankungen (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ* zu entwickeln, ist bei Patienten, die immunsuppressive Arzneimittel erhalten, insbesondere bei Transplantatempfängern, die eine aggressive Therapie erhalten, erhöht. Eine solche Therapie sollte mit der niedrigsten noch wirksamen Dosis weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko, dass immunsupprimierte Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung Non-Hodgkin-Lymphome entwickeln, scheint zumindest zum

Teil mit der Krankheit selbst in Zusammenhang zu stehen.

In seltenen Fällen wurde von akuter myeloischer Leukämie und Myelodysplasie berichtet (zum Teil in Verbindung mit Chromosomenveränderungen).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Depression der Knochenmarkfunktion; Leukopenie.

Häufig: Thrombozytopenie.

Gelegentlich: Anämie.

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

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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Eine Anzahl verschiedener klinischer Syndrome, bei denen es sich um idiosynkratische Überempfindlichkeitsmanifestationen zu handeln scheint, wurden gelegentlich nach der Verabreichung von Azathioprin-Tabletten und -Injektionen berichtet. Zu den klinischen Merkmalen gehören allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Schüttelfrost, Exanthem, Ausschlag, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe Abschnitt 4.8 Leber- und Gallenerkrankungen).

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

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr selten: Reversible Pneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen.

Gelegentlich: Pankreatitis.

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

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

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten.

Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen.

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

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Alopezie.

Nicht bekannt: Akute febrile neutrophile Dermato-
matose (Sweet-Syndrom).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen
Unerklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Hämatome und Blutungen sind die Hauptanzeichen für eine Überdosierung von 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 leichten 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: Andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX01

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

6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird intrazellulär in eine Reihe von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen Thioinosinsäure als wichtigstes aktives Nukleotid gehört. Die Umwandlungsrate ist individuell unterschiedlich. Nukleotide passieren nicht

die Zellmembranen und zirkulieren deswegen nicht in Körperflüssigkeiten. Unabhängig davon, ob 6-MP direkt verabreicht oder *in vivo* aus Azathioprin abgeleitet wird, wird 6-MP hauptsächlich als das inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure ausgeschieden. Diese Oxidation wird durch Xanthinoxidase herbeigeführt, ein Enzym, das durch Allopurinol gehemmt wird. Die Aktivität der Methyl-nitroimidazol-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 Tumorstoffwechsel. 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

(Ph.Eur)

vorverkleisterte Stärke (Mais)

Polysorbat 80

Povidon K 30

Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten

Opadry braun 02G56674:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Macrogol 6000

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten

Opadry klar YS-1R-7006:

Hypromellose

Macrogol 400

Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Alu-Blisterpackung.

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 100 Filmtabletten.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten
 Originalpackung mit 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2 – 18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888
 Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

83192.00.00
 83193.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 8. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 4. April 2019

10. Stand der Information

Juli 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin