

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtabletten
Azathioprin STADA® 100 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 75 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält bis zu 105,75 mg Lactose (als Monohydrat).

Azathioprin STADA® 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält bis zu 141,00 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtablette
Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AZ 75“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
Die Tablette darf nicht geteilt werden.

Azathioprin STADA® 100 mg Filmtablette
Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „AZ“ und „00“ ober- und unterhalb einer Bruchkerbe auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 6.6).

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Azathioprin STADA® ist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas angezeigt. Azathioprin ist innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basissimmunsuppression).

Azathioprin STADA® ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosterothen, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsformen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosterothen hat die Anwendung von Azathioprin in der Regel eine Glukokortikosteroideinsparende Wirkung. Weiterhin ist Azathioprin STADA® bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosterothen keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können,
- Autoimmunhepatitis,

- systemischer Lupus erythematoses,
- Dermatomyositis,
- Polymyositis nodosa,
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid,
- Morbus Behcet,
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper,
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

Azathioprin STADA® ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) bei Patienten angezeigt, bei denen eine Glukokortikosteroide-Therapie notwendig ist, die keine Glukokortikosteroide-Therapie vertragen oder bei denen die Krankheit mit anderen üblichen Mitteln der ersten Wahl nicht behandelbar ist.

Azathioprin STADA® 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 STADA® ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin STADA® wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosterothen verabreicht und die Glukokortikosteroide-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung und Dauer der Anwendung****Nach Organtransplantation – Erwachsene**

In Abhängigkeit vom immunsuppressiven Regime kann eine Anfangsdosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag oral verabreicht werden.

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

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

Multiple Sklerose

Die übliche Dosis zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose beträgt zwischen 2 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Eine Behandlungsdauer von mehr als 1 Jahr kann bis zur Manifestation der Wirkung erforderlich sein, und wenigstens 2 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 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Üblicherweise tritt ein Behandlungserfolg frühestens 2 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf.

Je nach Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosterothen geben werden. Die Dosis an Glukokortikosterothen kann schrittweise über Monate verringert werden.

Die Behandlung mit Azathioprin sollte über wenigstens 2 bis 3 Jahre fortgesetzt werden.

Andere Anwendungsgebiete – Erwachsene

Für die Behandlung der chronisch-aktiven Autoimmunhepatitis beträgt die Anfangsdosis gewöhnlich zwischen 1 mg/kg und 1,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag, die Erhaltungsdosis bis zu 2 mg/kg Körpergewicht/Tag.

In den anderen Anwendungsgebieten beträgt die Anfangsdosis in der Regel 1 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag und die Erhaltungsdosis zwischen weniger als 1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Die Dosierung sollte der therapeutischen Wirkung, die unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten eintritt, und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden. Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die niedrigste wirksame Dosis, die zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Wirkung erforderlich ist, angewendet werden.

Wenn nach 3- bis 6-monatiger Behandlung keine Besserung eintritt, sollte ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden.

Allerdings sollte bei Patienten mit CED eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten in Erwägung gezogen werden, wobei ein Ansprechen auf die Behandlung klinisch erst nach drei bis vier Monaten erkennbar werden kann.

Kinder und Jugendliche Transplantate

Siehe Dosierung und Dauer der Anwendung: *nach Organtransplantation – Erwachsene*.

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

Multiple Sklerose

Erfahrungen zur Anwendung von Azathioprin bei Multipler Sklerose im Kindesalter liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin bei Kindern in dieser Indikation nicht empfohlen.

Weitere Indikationen**Übergewichtige Kinder**

Übergewichtigen Kindern müssen gegebenenfalls Dosen im oberen Bereich des Dosispektrums verschrieben werden. Daher wird eine engmaschige Überwachung hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg
Filmtabletten

STADAPHARM

Ältere Patienten

Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Xanthinoxidase-Inhibitoren wie Allopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden, da Allopurinol die Metabolisierung von Azathioprin verringert (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit TPMT-Mangel

Bei Patienten mit vererbter geringer oder fehlender Thiopurinmethyltransferase-Aktivität besteht das erhöhte Risiko einer schweren Azathioprin-Vergiftung bei üblichen Azathiopindosen, was im Allgemeinen eine erhebliche Dosisreduzierung erforderlich macht. Die optimale Initialdosis bei homozygoten Patienten mit TPMT-Mangel ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Empfohlene Azathiopindosen werden durch die meisten heterozygoten Patienten mit TPMT-Mangel toleriert, wobei bei einigen eine Dosisreduzierung erforderlich sein kann. Es sind genotypische und phänotypische TPMT-Tests erhältlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutiertem 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 Abschnitt 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit Azathioprin eine Genotypisierung zur Bestimmung der NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette sollte mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden.

Hinweis zur Handhabung des Arzneimittels

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtabletten
Die 75-mg-Tabletten dürfen nicht geteilt werden.

Azathioprin STADA® 100 mg Filmtabletten

Ein Teilen der 100-mg-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).

Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Impfung mit Lebendimpfstoffen (insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber) (siehe Abschnitt 4.5),
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen kann bei immungeschwächten Patienten zu Infektionen führen. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Überwachung

Die Einleitung einer Therapie mit Azathioprin bei vorbestehenden, schweren Infektionen, schweren Störungen der Leber- und Knochenmarkfunktion sowie beim Vorliegen einer Pankreatitis sollte nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und den nachfolgend beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen erfolgen.

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung des Blutbildes gelten. Die Erhaltungsdosis ist gegebenenfalls soweit zu reduzieren, solange eine klinische Reaktion stattfindet.

Azathioprin sollte nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf unerwünschte Wirkungen hin überwacht werden kann. Während der ersten 8 Wochen der Therapie sollte mindestens einmal wöchentlich ein Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden. Häufigere Kontrollen sind angezeigt bei:

- Einsatz höherer Dosen,
- älteren Patienten,
- Nierenfunktionsstörungen; beim Auftreten einer hämatologischen Toxizität muss die Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Leberfunktionsstörungen; in diesem Fall müssen zudem regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden und beim Auftreten einer hepatischen oder hämatologischen Toxizität muss die Dosis verringert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Grundsätzlich ist besondere Vorsicht bei der Anwendung von Azathioprin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich, da über lebensbedrohliche Leberschädigungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist insbesondere bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wichtig und Azathioprin sollte in diesem Fall nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durch Leberfunktionstests durchge-

führt werden sollten. Häufigere Kontrollen werden empfohlen bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und solchen, die sich einer Therapie mit möglicherweise hepatotoxischen Nebenwirkungen unterziehen. Es wurden Fälle von nicht-zirrhotischer portaler Hypertonie/portosinusoidaler Gefäßerkrankung berichtet. Zu den frühen klinischen Anzeichen gehören Leberenzymveränderungen, leichter Ikterus, Thrombozytopenie und Splenomegalie (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind über die Symptome einer Leberschädigung zu informieren und anzuweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn diese auftreten.

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

Bei ersten Anzeichen einer abnormalen Änderung des Blutbildes sollte die Behandlung sofort unterbrochen werden, da die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten auch nach Behandlungsende weiter abnehmen kann.

Patienten, die Azathioprin erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, ihren behandelnden Arzt unverzüglich über alle Anzeichen einer Infektion, ungeklärte blaue Flecken oder Blutungen oder über andere Anzeichen einer Knochenmarksuppression zu informieren. Eine Knochenmarksuppression ist bei rechtzeitigem Absetzen von Azathioprin reversibel.

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

Etwa 100% der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die das Enzym TPMT hemmen (z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin), können diesen Effekt verstärken. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und sekundären Leukämien und Myelodysplasien bei einzelnen Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin (den aktiven Metaboliten von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an und obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können, wird die Testung auf TPMT-Mangel insbesondere prä-therapeutisch bei hoch dosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes empfohlen.

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 Varicella-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 neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutiertem NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften sollte die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem erblichen Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher sollte Azathioprin nicht bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung verabreicht 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. Vor Behandlungsbeginn mit Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt den Patienten daher auf eine VZV-Infektion in der Anamnese hin überprüfen. Serologische Untersuchungen können zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein.

Patienten ohne VZV-Exposition in der Anamnese sollten jeglichen Kontakt mit Personen mit Windpocken oder Herpes zoster vermeiden. Wenn solche Patienten trotzdem

einer VZV-Infektion ausgesetzt sein sollten, ist besondere Vorsicht geboten, um den Ausbruch von Windpocken oder Herpes zoster bei diesen Patienten zu vermeiden. Außerdem ist eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) in Betracht zu ziehen.

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 Veränderungen spielte, ist schwer zu beurteilen.

Vorübergehende chromosomale Veränderungen der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, nachgewiesen. Mit Ausnahme einiger sehr seltener Fälle wurden keine offensichtlichen Anzeichen körperlicher Abnormalität bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, beobachtet.

Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigen synergistisch klastogene Wirkungen bei Patienten, die mit Azathioprin bei einer Reihe von Krankheiten behandelt wurden.

Kanzerogenität (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 Erkrankungen 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 angewandter Immunsuppressiva erhöht das Risiko für Epstein-Barr-Virus (EBV)-bedingte lymphoproliferative Erkrankungen.

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

Bei mit mehreren Immunsuppressiva behandelten Patienten besteht das Risiko einer „Über-Immunsuppression“, daher sollte eine solche Therapie in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden.

Wie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Karzinome der Haut üblich, sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung begrenzt werden. Die Patienten sollten zudem schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden.

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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Verabreichung der Purinanaloga, Azathioprin und Mercaptopurin, kann mit dem Niacin-Signalweg interferieren, was potenziell zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen kann. Einige Fälle wurden unter der Anwendung von Azathioprin gemeldet, insbesondere bei Patientinnen mit CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose von Pellagra sollte bei einer Patientin mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarröh), oder neurologischen Defiziten, darunter kognitive Verschlechterung (Demenz), erwogen werden. Eine entsprechende medizinische Versorgung mit Niacin-/Nicotinamid-Ergänzungspräparaten muss eingeleitet und eine Dosisreduzierung oder das Absetzen von Azathioprin in Betracht gezogen werden.

Teratogenität/Empfängnisverhütende Maßnahmen

Da es beim Menschen widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin gibt, sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen.

Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fertilität

Empfängnisverhütende Maßnahmen

In präklinischen Untersuchungen war Azathioprin mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollen sowohl männliche

**Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg
Filmtabletten**

STADAPHARM

als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpassare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (siehe auch Abschnitt 4.6).

Xanthinoxidasehemmer

Wenn Allopurinol, Oxiipurinol und/oder Thiopurin zusammen mit Azathioprin verabreicht werden, muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Neuromuskuläre Blocker

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.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurden bei Patienten berichtet, die Azathioprin erhielten. Treten bei mit Azathioprin behandelten Patienten Symptome auf, die auf ein PRES hinweisen, wie Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle, Hypertonie und Sehstörungen, sollte unverzüglich eine bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Wird ein PRES bestätigt, sind eine adäquate Kontrolle von Blutdruck und Krampfanfällen sowie das sofortige Absetzen von Azathioprin angezeigt. In der Mehrzahl der beschriebenen Fälle bildete sich das PRES nach Absetzen von Azathioprin und entsprechender Therapie vollständig zurück.

Hinweis zur Handhabung des Arzneimittels: Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz müssen angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies gilt insbesondere für schwangeres Pflegepersonal (siehe Abschnitt 6.6).

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtabletten
Die 75-mg-Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

Azathioprin STADA® 100 mg Filmtabletten

Wenn die 100-mg-Filmtablette halbiert werden soll, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettensaum oder der Bruchstelle vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

Sonstige Bestandteile:

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

Natrium: 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

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann zu einer untypischen und potenziell schädlichen Reaktion mit Lebendimpfstoffen führen. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Behandlungsende mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Immunsupprimierte Patienten dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da bei ihnen die Gefahr einer Infektion durch den Lebendimpfstoff besteht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Impfstoffen aus abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich. Dies wurde im Rahmen einer Hepatitis B-Impfung bei Patienten, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Glukokortikoiden behandelt wurden, beobachtet. Der Impferfolg sollte daher immer mit einer Titerbestimmung überprüft werden.

In einer kleineren klinischen Studie wurde gezeigt, dass therapeutische Standarddosen von Azathioprin die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokken-Impfstoff (auf Basis der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration) nicht beeinträchtigen.

Wirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

Ribavirin

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

Zytostatische/myelosuppressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)

Falls möglich, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin vermieden werden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen bei Azathioprin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol vor, in denen über schwerwiegende hämatologische Störungen berichtet wird.

Einige Fallberichte weisen darauf hin, dass hämatologische Störungen bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und ACE-Inhibitoren auftreten können.

Es gibt Hinweise darauf, dass Cimetidin und Indometacin eine myelosuppressive Wirkung haben, die bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin verstärkt werden kann.

Allopurinol/Oxiipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxiipurinol und Thiopurinol gehemmt, was zu einer verringerten Verstoffwechselung der biologisch aktiven 6-Thiourinsäure zur biologisch inaktiven 6-Thiourinsäure führt. Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxiipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Fälle mit tödlichem Ausgang wurden bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Azathioprin und Allopurinol erhielten.

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.

Aminosalicylsäure

Es liegen *in vitro* und *in vivo* Hinweise vor, dass Aminosalicylsäurederivate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin das Enzym TPMT hemmen. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäurederivaten geringere Azathioprin-Dosen in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Methotrexat

20 mg/m² Methotrexat oral erhöhte die AUC von 6-Mercaptopurin um etwa 31%, während 2 bzw. 5 g/m² Methotrexat i.v. die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 bzw. 93% erhöhte. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung hoher Methotrexat-Dosen die Azathioprin-Dosis angepasst werden, um die Anzahl weißer Blutkörperchen auf einem adäquaten Wert zu halten.

Neuromuskuläre Blocker

Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien wie z.B. Tubocurarin aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien wie z.B. Succinylcholin verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Azathioprin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Antikoagulanzien

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zu einem möglichen Einfluss von Azathioprin auf die männliche und weibliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten. In Embryotoxizitäts-

studien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryoletale Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin. Azathioprin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollten während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpessare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Es ist bekannt, dass Azathioprin und seine Metaboliten in erheblichem Maße die Plazenta und Fruchtblase passieren und so von der Mutter in den Fetus gelangen können.

Bei einer Reihe von Neugeborenen, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen, wurde eine Veränderung des Blutbildes (Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie) festgestellt. Während der Schwangerschaft ist eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung anzuraten.

Bei einer Kombination von Azathioprin mit Prednison wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion festgestellt. Es gab Berichte von intrauteriner Wachstumsretardierung, über Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht gegenüber Azathioprin vor, insbesondere in Kombination mit Kortikosteroiden. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor.

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

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestatose berichtet. Eine frühe Diagnose und das Absetzen von Azathioprin können die Auswirkungen auf den Fetus minimieren. Eine sorgfältige Beurteilung des Nutzens für die Mutter und der Auswirkungen auf den Fetus ist jedoch durchzuführen, wenn eine Schwangerschaftscholestatose bestätigt wird.

Stillzeit

Der aktive Metabolit von Azathioprin, Mercaptopurin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen,

die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

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

Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Von der Pharmakologie des Wirkstoffs Azathioprin kann eine schädliche Wirkung auf diese Tätigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indi-

kation, Dosierung sowie Art der Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

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

Siehe Tabelle

Beschreibungen ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Glukokortikosteroïden, erhalten, besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen, einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen durch den Varicella-Zoster-Virus und andere infektiöse Erreger (siehe auch Abschnitt 4.4).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten
	Gelegentlich	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei den anderen Patienten; Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
	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 (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebskrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und <i>In-situ</i> -Karzinom der Cervix uteri, akute myeloidische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei CED-Patienten, die gleichzeitig andere anti-TNF-Arzneimittel anwenden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukozytopenie, Knochenmarkdepression
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie und Versagen der Knochenmarksfunktion
	Sehr selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrose
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Tremor

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Reversible Pneumonitis
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, bisweilen mit Erbrechen
	Gelegentlich	Pankreatitis
	Sehr selten	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen
	Nicht bekannt	Sialadenitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase, Schwangerschaftscholestase
	Selten	Leberschäden (einschließlich nicht-zirrhotische portale Hypertonie, portosinusoidale Gefäßerkrankung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Haarausfall
	Nicht bekannt	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensibilitätsreaktion
Untersuchungen	Gelegentlich	Anomaler Leberfunktionstest

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

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinom *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. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

Berichte über akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (einige davon in Verbindung mit Chromosomenveränderungen) waren selten.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die häufigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Depression des Knochenmarks, die sich meistens als Leukozytopenie, manchmal auch als Thrombozytopenie und Anämie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert. Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die durch TPMT-Mangel oder Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen für eine Myelosuppression prädisponiert sind, oder bei Patienten, bei denen bei gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol die Azathioprin-Dosis nicht verringert wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Reversible, dosisabhängige Makrozytose und Erhöhungen des Hämoglobingehaltes

der roten Blutkörperchen sind unter Azathioprintherapie aufgetreten. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Eine Vielzahl verschiedener klinischer Syndrome, die als idiosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewertet werden können, wurde gelegentlich nach Verabreichung von Azathioprin beschrieben. Klinische Symptome beinhalteten allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrö, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, Herzfunktionsstörung, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe auch in Abschnitt 4.8). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt.

In sehr seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen mit letalem Ausgang berichtet. Andere ausgeprägte Begleiterkrankungen können dazu beigetragen haben.

Sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs sind als Therapie meist ausreichend. Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin muss die Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit Azathioprin in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Störungen nach Einnahme von Azathioprin-haltigen Tabletten treten vorwiegend in Form von Übelkeit auf.

Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei einer geringen Anzahl von Patienten Übelkeit auf. Zur besseren Verträglichkeit

sollten die Tabletten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden unter Azathioprin-Therapie berichtet. Es ist schwierig, die Pankreatitis mit der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels in Verbindung zu bringen, obwohl nach Re-Exposition gelegentlich ein Zusammenhang mit Azathioprin bestätigt wurde.

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 Glukokortikosteroide beteiligt sein.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter Azathioprin-Therapie beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten. Bei einer Exazerbation dieser Symptome sollte bei diesen Patienten der mögliche Zusammenhang mit der Azathioprin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Dosisabhängig auftretende Cholestasen und Verschlechterungen der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üblicherweise nach Absetzen der Behandlung mit Azathioprin reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatitis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen konnte durch Absetzen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder andauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall wurde sowohl unter Mono- als auch unter Kombinationstherapie mit Azathioprin beobachtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

Unbekannt: Sweet-Syndrom (akute febrile neutrophile Dermatose), Lichtempfindlichkeitsreaktion.

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

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung mit Azathioprin ist eine Myelosuppression mit Störung des Blutbildes, die gewöhnlich ihr Maximum 9 bis 14 Tage nach der Überdosierung erreicht. Die Hauptsymptome der Myelosuppression sind Ulzerationen im Mund- und Rachenraum, blaue Flecken, Fieber unklarer Genese und ungeklärte Infektionen. Weiterhin können Spontanblutungen und starke Abgeschlagenheit auftreten. Diese Symptome sind eher nach länger dauernder, geringgradiger Überdosierung als nach einer hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarröh, gefolgt von mittelgradiger Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Da es kein spezifisches Antidot gibt, sollten die Blutwerte engmaschig überwacht und allgemeine unterstützende Maßnahmen bei Bedarf eingeleitet sowie entsprechende Bluttransfusionen verabreicht werden. Aktive Maßnahmen (wie die Verwendung von Aktivkohle) werden im Fall einer Azathioprin-Überdosierung wahrscheinlich nur dann effektiv sein, wenn sie innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme durchgeführt werden.

Azathioprin ist teilweise dialysierbar. Trotzdem kann der Nutzen einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis eingenommen haben, nicht bewertet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und wirkt erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv. TGN und andere Metaboliten (z.B. 6-Methylmercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die *De-novo*-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN werden ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind

- Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immuno-

kompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

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

Die Aktivität des Azathioprin-Metaboliten 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol wurde, im Gegensatz zu 6-MP, bisher noch nicht ganz geklärt. Im Vergleich zu 6-MP scheint er allerdings in verschiedenen Systemen die Azathioprin-Aktivität zu modifizieren.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Azathioprin wird unvollständig und unterschiedlich resorbiert. Die mittlere (Spannweite) absolute Bioverfügbarkeit von 6-MP nach Anwendung von 50 mg Azathioprin liegt bei 47% (27–80%). Das Ausmaß der Resorption von Azathioprin ist im gesamten Gastrointestinaltrakt ähnlich, einschließlich Magen, Jejunum und Blinddarm. Das Ausmaß der Resorption von 6-MP nach Anwendung von Azathioprin ist allerdings unterschiedlich und variiert je nach Lokalität der Resorption, wobei das höchste Ausmaß an Resorption im Jejunum stattfindet, gefolgt von Magen und Blinddarm.

Azathioprin-relevante pharmakokinetische Studien mit 6-MP wurden durchgeführt, allerdings ohne den Einfluss von Nahrungsmitteln zu untersuchen. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-MP war nach Einnahme mit einer Mahlzeit und Milch morgens ungefähr 26% niedriger im Vergleich zum Nüchternzustand. Die in Milch enthaltene Xanthinoxidase baut 6-MP ab (Abbau von 30% innerhalb von 30 Minuten) (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften: Metabolisierung). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Azathioprin und 6-Mercaptopurin und der therapeutischen Wirksamkeit oder Toxizität von Azathioprin.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im *Steady State* (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (\pm SD) scheinbare V_{dss} von 6-MP beträgt 0,9 (\pm 0,8) l/kg, obwohl dieser Wert wohl als zu niedrig anzusehen ist, da 6-MP im gesamten Körper abgebaut wird und nicht nur in der Leber.

Etwa 30% des Azathioprins sind an Protein gebunden.

Die 6-MP-Konzentrationen im Liquor sind nach i.v. oder oraler Anwendung niedrig oder vernachlässigbar.

Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 5 Stunden. Lediglich 30% der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. Azathioprin und seine Metaboliten sind liquorgängig.

Biotransformation

Azathioprin wird *in vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselvorgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind nicht alle Fälle ausbleibender Wirksamkeit und/oder einer Myelosuppression durch die Hemmung eines einzelnen Enzyms zu erklären. Die hauptsächlich für die Metabolisierung von 6-MP und der darauf basierenden Metaboliten verantwortlichen Enzyme sind das polymorphe Enzym Thioipurin-S-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.5: Aminosalicylsäure), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5: Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5: Ribavirin) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligte Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGN bildet) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-Hydroxy-Azathioprin metabolisiert. In weiteren Stoffwechselvorgängen werden außerdem verschiedene inaktive Metaboliten gebildet.

Es liegen Hinweise vor, dass Polymorphismen in den Genen, welche die verschiedenen an der Metabolisierung von Azathioprin beteiligten Enzymsysteme kodieren, Arzneimittelnebenwirkungen bei einer Azathioprin-Therapie prognostizieren können.

Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT)

Die TPMT-Aktivität ist umgekehrt proportional zur von 6-MP-abgeleiteten Thioguanin-Nukleotid-Konzentration roter Blutkörperchen. Höhere Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen führen zu stärkeren Reduzierungen der Anzahl weißer Blutkörperchen und neutrophiler Granulozyten. Bei Personen mit einem TPMT-Mangel kommt es zu sehr hohen zytotoxischen Thioguanin-Nukleotid-Konzentrationen.

Eine genotypische Untersuchung kann das Allel-Muster eines Patienten bestimmen. Derzeit werden bei 95% der Personen mit reduzierter TPMT-Aktivität 3 Allele – TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C – dafür verantwortlich gemacht. Etwa 0,3% (1 : 300) aller Patienten haben zwei nicht funktionsfähige Allele (homozygot defizient) des TPMT-Gens und weisen keine oder nur eine gering erkennbare Enzymaktivität auf. Etwa 10% aller Patienten haben ein nicht funktionsfähiges TPMT-Allel (heterozygot) und weisen eine geringe oder intermediaire TPMT-Aktivität auf, während 90% aller Personen über eine normale TPMT-Aktivi-

Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg
Filmtabletten

STADAPHARM

tät mit zwei funktionierenden Allelen verfügen. Bei einer Gruppe von etwa 20% kann es auch zu einer sehr hohen TPMT-Aktivität kommen. Eine phänotypische Untersuchung bestimmt die Werte der Thiopurin-Nukleotide oder der TPMT-Aktivität roter Blutkörperchen und kann auch sonst weitere Informationen liefern (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die aktiven Metaboliten ist eingeschränkt. Vor allem aber ist der Abbau zu eliminierbaren Stoffwechselprodukten vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 100 mg ³⁵S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50% der Radioaktivität mit dem Urin und innerhalb von 48 Stunden 12% mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptbestandteil im Urin war der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure. Im Urin wurden weniger als 2% in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamt-Clearance größer 3 l/min einer hohen Eliminierungsrate. Es liegen keine Daten zur renalen Eliminierung oder der Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Elimination von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP liegen bei 191 ml/min/m² bzw. 0,9 Stunden.

6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. 6-Mercaptopurin wird in Konzentrationen von 3,4 ng/ml bis 18 ng/ml mit der Muttermilch ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Personen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Übergewichtige Kinder

In einer US-amerikanischen klinischen Studie wurden 18 Kinder im Alter zwischen 3 und 14 Jahren gleichmäßig in zwei Gruppen aufgeteilt; ausschlaggebend war das Gewichts/Größen-Verhältnis größer oder kleiner der 75. Perzentile. Jedes Kind befand sich in einer Erhaltungsbehandlung mit 6-MP, wobei die Körperoberfläche Grundlage der Dosisberechnung war. Die mittlere AUC (0-∞) von 6-MP in der Gruppe größer der 75. Perzentile war 2,4-mal kleiner als die der Gruppe kleiner der 75. Perzentile. Daher benötigen übergewichtige Kinder unter Umständen Azathioprin-Dosen im oberen Bereich des Dosisspektrums und eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Studien mit Azathioprin zeigten bei urämischen Patienten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von 6-MP im Vergleich zu Patienten mit einer transplantierten Niere. Da nur wenig über die aktiven Metaboliten von Azathioprin bei renaler Funktionsstö-

itung bekannt ist, sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Azathioprin und/oder seine Metaboliten werden durch Hämodialyse entfernt, wobei etwa 45% der radioaktiven Metaboliten während einer 8-stündigen Dialyse entfernt werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Azathioprin-Studie wurde mit Patienten durchgeführt, welche alle eine transplantierte Niere hatten und in drei Gruppen eingeteilt waren: Patienten ohne Lebererkrankung, Patienten mit Leberfunktionsstörung (aber ohne Zirrhose) und Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose. Die Studie zeigte, dass der 6-Mercaptopurin-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (aber ohne Zirrhose) 1,6-mal höher und bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und Zirrhose 6-mal höher war. Daher sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

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

Mutagenität

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

Kanzerogenität

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum Zweifachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung und in niedrigeren Dosierungen an immungeschwächte Mäuse verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumoren (Ratte) auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460a)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph.Eur.)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Polysorbat 80 (E 433)
Povidon K 30 (E 1201)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
(E 470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Macrogol 400 (E 1521)
Macrogol 6000 (E 1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/VMCH-Aluminium-Blisterpackung.

Originalpackung mit 50 und 100 Filmtablatten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

Die Tabletten dürfen nicht zerkleinert werden.

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminiertes Zubehör sind vorübergehend in eindeutig etikettierten Behältnissen aufzubewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen 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

Azathioprin STADA® 75 mg Filmtablatten: 2204828.00.00

Azathioprin STADA® 100 mg Filmtablatten: 2204829.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20. April 2021

10. Stand der Information

September 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin