

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Immunoprin 75 mg Filmtabletten
Immunoprin 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Azathioprin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 54,15 mg Lactose (als Monohydrat)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Azathioprin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 72,20 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

75 mg Filmtablette:

Gelbe, runde, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite

100 mg Filmtablette:

Gelbe, längliche, bikonvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden, ein Teilen der Tablette ist jedoch nicht vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azathioprin ist angezeigt im Rahmen von immunsuppressiven Regimen als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Wirkstoffen, die den Hauptpfeiler der Behandlung bilden (Basisimmunsuppression).

Azathioprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas.

Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroide) und/oder Behandlungsverfahren, die die Immunreaktion beeinflussen, angewendet. Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist, und kann einen

steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeit-Anwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

Azathioprin wird, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren, in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten angewendet, die Steroide nicht vertragen oder von Steroiden abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; (DMARD)
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematoses
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Transplantation - Erwachsene

Abhängig vom gewählten immunsuppressiven Regime kann am ersten Therapietag eine Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag gegeben werden. Die Erhaltungsdosis kann bei 1-4 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen und muss den klinischen Erfordernissen und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass die Therapie mit Immunoprin aufgrund des Risikos einer Transplantatabstoßung auf unbegrenzte Zeit fortgeführt werden sollte, selbst wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Andere Erkrankungen - Erwachsene

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1-3 mg/kg Körpergewicht/Tag und sollte dem klinischen Ansprechen (das gegebenenfalls erst nach Wochen oder Monaten eintritt) und der hämatologischen Verträglichkeit angepasst werden.

Wird ein Ansprechen auf die Therapie festgestellt, sollte die Erhaltungsdosis auf die Menge reduziert werden, die zum Erhalt des Ansprechens erforderlich ist. Wenn sich der Zustand des Patienten innerhalb von drei bis sechs Monaten nicht bessert, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Die erforderliche Erhaltungsdosis kann zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen. Sie richtet sich nach der zu behandelnden Erkrankung und der individuellen Reaktion des Patienten einschließlich der hämatologischen Verträglichkeit.

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

Zur Behandlung der chronischen aktiven Hepatitis liegt die Dosis üblicherweise zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen. Azathioprin ist bei schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche:

Für die Behandlung von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Anwendung von Azathioprin empfehlen zu können.

Für die anderen Anwendungsgebiete gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene.

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).

Ältere Patienten:

Es liegen keine speziellen Informationen zur Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten vor. Es wird empfohlen, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen und die Dosis im Falle einer eingeschränkten Funktion zu reduzieren (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittelwechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol mit Azathioprin muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist.

Das Arzneimittel kann zur Langzeitbehandlung eingesetzt werden, es sei denn, der Patient verträgt das Präparat nicht.

Die Therapie mit Azathioprin sollte stets ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung abgesetzt werden.

Die Tabletten sollten nicht geteilt werden. Sollte ein Teilen der Tabletten erforderlich sein, ist darauf zu achten, dass eine Verunreinigung der Haut sowie ein Einatmen von Tablettenpartikeln vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

Falls erforderlich, soll im Rahmen einer Langzeitbehandlung eine entsprechende Dosierung mit anderen Arzneimitteln erfolgen, die eine passende Wirkstärke enthalten.

Patienten mit TPMT-Mangel

Patienten mit vererbter geringer oder fehlender Aktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) haben bei üblichen Azathioprindosen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität und benötigen generell eine erhebliche Dosisreduktion. Eine optimale Anfangsdosis für homozygote Patienten wurde nicht festgesetzt (siehe Abschnitte 4.4 „Überwachung“ und 5.2).

Die empfohlenen Azathioprindosen werden von den meisten heterozygoten Patienten mit

TPMT-Mangel toleriert, wobei bei einigen eine Dosisreduktion erforderlich sein kann. Genotypische und phänotypische TPMT-Tests sind erhältlich (siehe Abschnitt 4.4 „Überwachung“ und Abschnitt 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 6-Mercaptopurin eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden.

Die Filmtabletten sollte mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach einer Mahlzeit oder dem Trinken von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften: Absorption).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Stark beeinträchtigte Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Jede Art von Lebendimpfstoff, 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

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen kann bei immungeschwächten Patienten zu Infektionen führen. Daher wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach Abschluss einer Azathioprin-Behandlung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Überwachung

Die Anwendung von Azathioprin Filmtabletten ist potenziell mit Risiken verbunden. Sie dürfen deshalb nur verordnet werden, wenn der Patient während der gesamten Therapie ausreichend auf toxische Wirkungen überwacht werden kann.

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung der hämatologischen Reaktionen gelten und der Reduktion der Erhaltungsdosis auf das Minimum, das nötig für eine klinische Reaktion ist.

Während der ersten acht Therapiewochen muss mindestens einmal wöchentlich ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl angefertigt werden. Es soll häufiger kontrolliert werden bei:

- Anwendung hoher Dosen
- älteren Patienten
- beeinträchtigter Nierenfunktion
- leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2)
- leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Patienten mit Hypersplenismus

Die Häufigkeit der Blutbildkontrollen kann im weiteren Therapieverlauf reduziert werden. Allerdings wird vorgeschlagen, monatlich – oder zumindest in Abständen von maximal drei Monaten – ein großes Blutbild zu erstellen.

Bei ersten Anzeichen eines abnormalen Abfalls der Blutwerte 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, alle Anzeichen einer Infektion, ungeklärte Blutergüsse oder Blutungen oder andere Manifestationen einer Myelosuppression unverzüglich zu melden. Eine Myelosuppression ist reversibel, wenn Azathioprin früh genug abgesetzt wird.

Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Behandlungsverlauf routinemäßige Kontrollen der Leberfunktionswerte durchgeführt werden sollten. Häufigere Kontrollen werden bei Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen empfohlen und bei Patienten mit anderen potenziell hepatotoxischen Therapien. Der Patient sollte angewiesen werden, Azathioprin bei Auftreten eines Ikterus sofort abzusetzen.

Eine genaue Überwachung des Blutbildes ist erforderlich bei der Verabreichung von Azathioprin mit

- Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5)
- Aminosalicylatderivate wie z.B. Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin (siehe Abschnitt 4.5)
- ACE Inhibitoren, Cimetidin oder Indomethacin (siehe Abschnitt 4.5)
- Zytostatika, Myelosuppressiva (siehe Abschnitt 4.5)

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase berichtet (siehe Abschnitt 4.6). Wenn Cholestase während der Schwangerschaft auftritt, muss jeder Fall unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Profiles des Präparats individuell beurteilt werden (Absetzen/Dosissenkung möglich).

Personen mit einem hereditären Mangel des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) (ungefähr 10 % der Patienten) können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren. Diese Personen neigen dazu nach Einleiten der Azathioprin-Behandlung eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Gabe von TPMT hemmenden Arzneimitteln wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt werden. Zudem wurde berichtet, dass die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöht, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Einige Labore bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an, obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können. Daher ist die engmaschige

Überwachung des Blutbildes nach wie vor notwendig. Unter Umständen muss die Dosierung von Azathioprin reduziert werden, wenn es mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, deren primäre oder sekundäre Toxizität eine Myelosuppression ist (siehe Abschnitt 4.5).

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 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.

Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Während der Verabreichung von Azathioprin an Patienten mit beeinträchtigter Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist eine Reduktion der Anfangsdosis in Betracht zu ziehen, und das hämatologische Ansprechen ist engmaschig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2).

Lesch-Nyhan-Syndrom

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem Mangel von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) keinen Nutzen für die Patienten hat. Daher sollte Azathioprin bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung nicht angewendet werden.

Mutagenität

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, wurden Chromosomenanomalien festgestellt. Es ist schwierig die Rolle von Azathioprin bei der Entwicklung dieser Anomalien zu beurteilen.

Vorübergehende chromosomale Anomalien der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt worden waren. Mit Ausnahme sehr seltener Fälle wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, keine offensichtlichen Anzeichen körperlicher Anomalien beobachtet. Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigten bei Patienten, die im Rahmen verschiedener Krankheiten mit Azathioprin behandelt wurden, synergistisch klastogene Wirkungen.

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)

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

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

Wie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hauttumore üblich, sollten sich diese nur begrenzt Sonnenlicht und UV-Strahlen aussetzen. Die Patienten sollten schützende Kleidung tragen

und Sonnenschutz mit hohem Schutzfaktor verwenden.

Es gibt Berichte über hepatosplenische T-Zell-Lymphome, die bei Anwendung von Azathioprin allein oder in Kombination mit Anti-TNF-Arzneimitteln oder anderen Immunsuppressiva auftraten. Obwohl zumeist CED-Patienten betroffen waren, gab es auch Fälle außerhalb dieser Population (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.

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 Patienten mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (Diarrhö) 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.

Varizella-Zoster-Virus-Infektionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Infektionen mit dem Varizella Zoster Virus (VZV; Windpocken und Herpes Zoster) können während der Anwendung von Immunsuppressiva einen schweren Verlauf nehmen. Auf Folgendes sollte besonders geachtet werden:

Vor Beginn der Anwendung von Immunsuppressiva sollte der Arzt überprüfen, ob der Patient bereits eine VZV-Infektion durchgemacht hat. Serologische Tests können bei der Feststellung einer früheren Exposition hilfreich sein. Patienten die noch nie mit VZV infiziert waren, sollten den Kontakt mit Personen, die an Windpocken oder Herpes Zoster leiden, meiden.

Wenn ein Patient einer VZV-Infektion ausgesetzt ist, gilt es besonders darauf zu achten, dass dieser Patient nicht an Windpocken oder Herpes Zoster erkrankt. Eine passive Immunisierung mit Varizellen-Zoster-Immunglobulin (VZIG) kann in Betracht gezogen werden.

Falls der Patient bereits mit VZV infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die eine antivirale Therapie und unterstützende Maßnahmen einschließen können.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

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

Xanthinoxidasehemmer

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

Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Hepatitis-B-Trägern (definiert als Patienten mit Nachweis des Hepatitis-B-Oberflächenantigens [HBsAg] für mehr als sechs Monate) oder Patienten mit einer dokumentierten früheren HBV-Infektion, die Immunsuppressiva erhalten, besteht das Risiko einer Reaktivierung der HBV-Replikation, mit asymptomatischen Anstiegen von HBV-DNA- und ALT-Spiegeln im Serum.

Gegebenenfalls sind die lokalen Leitlinien, einschließlich einer prophylaktischen Therapie mit Anti-HBV-Wirkstoffen, zu berücksichtigen.

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.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Immunoprin enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfstoffe

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin könnte zu einer untypischen und potenziell gesundheitsschädlichen Reaktion auf Lebendimpfstoffe führen. Daher wird empfohlen, dass Patienten für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach Abschluss einer Azathioprin-Behandlung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine verringerte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich. Dies wurde im Rahmen einer Hepatitis B-Impfung bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination aus Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt wurden.

Eine kleine klinische Studie legt nahe, dass therapeutische Standard Dosen von Azathioprin keine gesundheitsschädlichen Auswirkungen hinsichtlich der Reaktion auf polyvalente Pneumokokken-Impfstoffe haben. Dies wurde auf der Basis der mittleren antikapsulären spezifischen Antikörperkonzentration bewertet.

Wirkung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und führt zu einer geringeren Produktion der aktiven 6-Thioguanin-Nucleotide. 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 Wirkstoffe (siehe Abschnitt 4.4)

Die gemeinsame Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften, beispielsweise Penicillamin, sollte so weit wie möglich vermieden werden. Dies gilt auch für myelosuppressive Therapien, die erst kurz vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin abgeschlossen wurden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über

Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol vor, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führten.

Fallberichte legen nahe, dass sich bei gemeinsamer Anwendung von Azathioprin und ACE-Inhibitoren unter Umständen hämatologische Anomalien entwickeln können.

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

Allopurinol/Oxipurinol/Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer

Die Xanthinoxidase-Aktivität wird durch Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol gehemmt, wodurch die Umwandlung von biologisch wirksamer 6-Thioinosinsäure in biologisch inaktive 6-Thioharnsäure reduziert wird.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf 25 % der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Aminosalicylate

Es liegen *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten vor, dass Aminosalicylate wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin das Enzym TPMT hemmen. Daher sind bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylaten niedrigere Azathioprin-Dosen in Betracht zu ziehen (siehe 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.

Andere Immunsuppressiva

Wenn Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder Tacrolimus kombiniert wird, muss das größere Risiko einer übermäßigen Immunsuppression berücksichtigt werden.

Infliximab

Eine Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Infliximab wurde beobachtet. Bei Patienten, die fortlaufend Azathioprin erhielten, kam es in den ersten Wochen nach einer Infliximab-Infusion zu temporären Anstiegen von 6-TGN (6-Thioguanin-Nucleotide, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) und zu einer Verringerung der mittleren Leukozytenzahl, mit einer Normalisierung der Spiegel nach 3 Monaten.

Wirkung von Azathioprin auf andere Arzneimittel

Antikoagulanzen

Eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol wurde bei gemeinsamer Anwendung mit Azathioprin beschrieben; dementsprechend sind unter Umständen höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich. Wenn Antikoagulanzen gemeinsam mit Azathioprin verabreicht werden, ist eine engmaschige Überwachung der Gerinnungswerte zu empfehlen.

Neuromuskuläre Blocker

Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie Curare, D-Tubocurarin und Pancuronium, antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch D-Tubocurarin aufhebt, und zeigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die spezifische Wirkung einer Azathioprin-Therapie auf die Fertilität beim Menschen ist unbekannt.

Schwangerschaft

Tierversuche zeigten Fehlbildungen durch Azathioprin auf. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin teratogene und embryonale Effekte in verschiedenen Tierarten (siehe Abschnitt 5.3).

Es wurde gezeigt, dass es zu einer erheblichen transplazentaren und transamniotischen Passage von Azathioprin und seinen Metaboliten von der Mutter zum Fötus kommt.

Azathioprin darf bei Patientinnen, die schwanger sind oder in nächster Zukunft vermutlich schwanger werden, nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine Schwangerschaftscholestase 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 Schwangerschaftscholestase bestätigt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhielten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombopenie berichtet. Während der Schwangerschaft wird eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung, sowie eine Dosisreduktion beim Auftreten von Leukopenie, angeraten.

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Azathioprin (siehe Abschnitt 5.3) sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Azathioprin und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit Azathioprin und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fertilität aufgrund chronischer Urämie, da sich diese nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Über eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Intrauterinpeessaren wurde berichtet. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion wurde bei Neugeborenen nach Exposition *in utero* mit Azathioprin in Kombination mit Prednison beobachtet. Bei einer Kombination von Azathioprin und Prednisolon wurde über intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt berichtet. Die Langzeitfolgen dieser Eigenschaften von Azathioprin sind zwar nicht bekannt, aber viele Kinder, die dem Wirkstoff *in utero* ausgesetzt waren, haben inzwischen ein Alter von zehn Jahren erreicht, ohne dass irgendwelche Probleme berichtet wurden.

Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Während der Stillzeit ist eine Behandlung mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Von der Pharmakologie von Azathioprin kann eine nachteilige Wirkung auf diese Aktivitäten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ca. 15 % der Patienten muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Art, Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen kann von der Azathioprin-Dosis und Behandlungsdauer sowie von der Grunderkrankung des Patienten oder seiner Begleittherapien abhängen.

Die wichtigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen reversible Knochenmarkdepression, die hauptsächlich als Leukopenie, Thrombopenie und Anämie auftritt (bei 50 % der Transplantationspatienten). Eine Leukopenie kann bei mehr als 50% der Patienten, die mit konventionellen Azathioprin-Dosen behandelt werden, auftreten.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis zu $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis zu $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis zu $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

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 Patientengruppen.

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen einschließlich schwerer oder atypischer Infektionen und einer Reaktivierung durch VZV, Herpes Zoster und andere infektiöse Erreger (siehe Abschnitt 4.4).

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, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-

Sarkom und andere), In-situ-Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Das Risiko, lymphoproliferativer Erkrankungen und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. 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.

Sehr selten: Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung, die Azathioprin in Kombination mit TNF-Blockern einnehmen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Knochenmarkdepression; Leukopenie

Häufig: Thrombopenie

Gelegentlich: Anämie

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

Azathioprin kann im Zusammenhang mit einer dosisabhängigen, im Allgemeinen reversiblen Knochenmarkdepression stehen, die sich meistens als Leukopenie, manchmal auch als Anämie und Thrombopenie und selten als Agranulozytose, Panzytopenie und aplastische Anämie äußert.

Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die 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.

Im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie ist es zu reversiblen, dosisabhängigen Anstiegen des mittleren korpuskulären Volumens und des Hämoglobingehalts der roten Blutkörperchen gekommen. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Exposition bestätigt. Ein sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs führten in den meisten Fällen zu einer Besserung. Zu den sehr selten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang haben andere ausgeprägte Begleiterkrankungen beigetragen.

Nach dem Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin muss die Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit Azathioprin in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Reversible Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Pankreatitis

Sehr selten: Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt bei einer Minderheit der Patienten Übelkeit auf. Dies kann vermutlich durch eine Einnahme der Tabletten nach den Mahlzeiten reduziert werden.

Schwere Komplikationen einschließlich Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation wurden bei Transplantatempfängern unter immunsuppressiver Behandlung beschrieben. Die Ätiologie ist jedoch nicht eindeutig bewiesen, ebenso können hoch dosierte Kortikosteroide beteiligt sein.

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wurden schwere Durchfälle unter Azathioprin-Therapie beobachtet, die bei Re-Exposition wieder auftraten.

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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Cholestase, Schwangerschaftscholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten

Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen

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 Erkrankungen des Immunsystems). Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden hauptsächlich bei Transplantatempfängern beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. Bei klinischem Verdacht auf einen Lebervenenverschluss soll Azathioprin dauerhaft angesetzt werden. 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

Selten:	Haarausfall
Nicht bekannt	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensibilität

In einigen Fällen wurde bei Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, über Haarausfall berichtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Ungeklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Blutergüsse und Blutungen sind die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung mit Azathioprin und beruhen auf einer Knochenmarkdepression, die ihr Maximum nach 9 bis 14 Tage erreicht.

Diese Symptome sind eher nach chronischer Überdosierung als nach einer zu hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der eine Überdosis von 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, 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 bei Bedarf allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet sowie entsprechende Bluttransfusionen verabreicht werden. Aktive Maßnahmen (wie die Verwendung von Aktivkohle) sind im Fall einer Azathioprin-Überdosierung wahrscheinlich nur dann wirksam, wenn sie innerhalb von 60 Minuten nach der Einnahme durchgeführt werden.

Die weitere Vorgehensweise sollte darauf basieren, was klinisch indiziert oder von der jeweiligen nationalen Vergiftungszentrale (falls zutreffend) empfohlen wird.

Obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Nutzen einer Dialyse bei Patienten mit einer Azathioprin-Überdosierung nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX01

Wirkmechanismus

Azathioprin ist ein Prodrug von 6-Mercaptopurin (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 wird ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind:

Die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäure-Biosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

Aufgrund dieser Mechanismen kann die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung sichtbar werden.

Die Aktivität des Methyl-Nitroimidazol-Anteils wurde bisher nicht klar definiert. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zur Aktivität von 6-MP zu modifizieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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 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: Biotransformation). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im Steady state (V_{dss}) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (\pm SD) offensichtliche 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. Die 6-MP-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit sind nach i. v. oder oraler Anwendung niedrig oder vernachlässigbar.

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 Stoffwechselforgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind alle Fälle ausbleibender Wirksamkeit und/oder Myelosuppression nicht

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 Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4: 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 beteiligter Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGN bildet) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-HydroxyAzathioprin. In weiteren Stoffwechselfvorgängen 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

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 intermediäre TPMT-Aktivität auf, während 90 % aller Personen über eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionierenden Allelen verfügen. Bei einer Gruppe von etwa 2 % 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).

Elimination

Nach oraler Verabreichung von 100 mg 35S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50 % der Radioaktivität mit dem Urin und 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

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 Dosispektrums und eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung (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 Funktionsstörung 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

Teratogenität und Embryoletalität traten bei mehreren Tierarten, wobei die Empfindlichkeit hierfür unterschiedlich war. Bei Kaninchen führte eine Dosis von 5-15 mg/kg Körpergewicht täglich an den Tagen 6-14 der Trächtigkeit zu Missbildungen des Skeletts. Bei Mäusen und Ratten kam es nach Dosen von 1-2 mg/kg Körpergewicht täglich an den Tagen 3-12 zum Absterben der Embryonen.

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

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in denen Azathioprin bis zum 2-fachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepitheltumore und -karzinome (Ratte) auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K25 (E 1201)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (E 572)
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Talkum (E 553b)
Macrogol 3350
Polysorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

Die Filmtabletten sind in einem Polyethylen-Plastik-Behältnis mit Polypropylen-Schraubverschluss verpackt.

Packungsgrößen:

50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei unbeschädigtem Filmüberzug ist die Handhabung der Tabletten nicht mit Risiken verbunden. In diesem Fall sind keine besonderen Sicherheitsvorkehrungen erforderlich.

Bei Halbierung der Tabletten durch das Pflegepersonal sollen die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen befolgt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminierte Hilfsmittel sollen in deutlich gekennzeichneten Behältern zwischengelagert werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Immunoprin 75 mg Filmtabletten: Z.Nr. 1-29707

Immunoprin 100 mg Filmtabletten: Z.Nr. 1-29708

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.09.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.