

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azafalk 50mg Filmtabletten
Azafalk 75mg Filmtabletten
Azafalk 100mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 50 mg, 75 mg oder 100 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 58 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk 50mg Filmtablette. Dieses

Arzneimittel enthält 87 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk 75mg Filmtablette.

Dieses Arzneimittel enthält 116 mg Lactose-Monohydrat pro Azafalk 100mg Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtablette, bikonvex, mit der Markierung „50“, „75“ bzw. „100“ auf einer Seite. Tablettendimensionen: 9,5 mm (Azafalk 50mg), 10,0 mm (Azafalk 75mg), 10,5 mm (Azafalk 100mg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Azafalk ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Bei Nierentransplantatempfängern verringert es auch den Bedarf an Kortikosteroiden.

Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroide) und 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.

Die Anwendung von Azathioprin, entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren, ging bei einem Teil der Patienten, die unter folgenden Erkrankungen leiden, mit einem klinischen Nutzen einher (möglicherweise u. a. eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Kortikosteroide):

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs))
- schwere oder mittelschwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)

- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronische aktive Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Azathioprin kann zusammen mit Nahrungsmitteln oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch die Art der Anwendung standardisieren. Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt bei einigen Patienten Übelkeit auf. Bei oraler Anwendung kann die Übelkeit offenbar gelindert werden, wenn die Tabletten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der Azathioprin-Tabletten nach den Mahlzeiten kann jedoch die orale Resorption verringern. Wenn das Arzneimittel auf diese Weise angewendet wird, sollte daher eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Einnahme von Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor bzw. 2 Stunden nach dem Konsum von Milch oder Milchprodukten erfolgen.

Dosierung:

Erwachsene

Transplantation

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 Azathioprin aufgrund des Risikos einer Transplantatabstoßung auf unbegrenzte Zeit fortgeführt werden sollte, selbst wenn nur geringe Dosen erforderlich sind.

Andere Anwendungsgebiete

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag und sollte innerhalb dieser Grenzen gemäß 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 niedrigste 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.

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist jedoch eine Behandlungsdauer von mindestens zwölf Monaten zu erwägen. Ein Ansprechen auf die Behandlung könnte erst nach drei oder vier Monaten klinisch apparent 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.

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sollen die Dosen an der unteren Grenze des normalen Dosierungsbereichs liegen. Azafalk ist bei schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Transplantation

Die Dosierung bei Kindern entspricht der für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene – Transplantation).

Andere Anwendungsgebiete

Die Dosierung bei Kindern entspricht der für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2 Erwachsene – Andere Anwendungsgebiete).

Übergewichtige Kinder

Als übergewichtig geltende Kinder benötigen möglicherweise Dosen an der Obergrenze des Dosierungsbereichs. Eine engmaschige Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung wird daher empfohlen.

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Azathioprin bei älteren Patienten. Die vorliegenden Daten deuten zwar nicht darauf hin, dass ältere Patienten unter der Azathioprin-Behandlung häufiger Nebenwirkungen entwickeln, es empfiehlt sich jedoch, die Nieren- und Leberfunktion zu überwachen. Bei einer Funktionsstörung sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutierten NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.4). Daher kann vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin eine Genotypisierung zur Bestimmung von NUDT15-Varianten in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Patienten mit TPMT-Mangel

Bei Patienten mit angeborener geringer oder fehlender Aktivität des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) besteht bei herkömmlichen Dosen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Azathioprin-Toxizität. Im Allgemeinen ist hier eine deutliche Dosisreduktion erforderlich. Die optimale Anfangsdosis für Patienten mit homozygotem Mangel ist nicht belegt (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Patienten mit heterozygotem TPMT-Mangel vertragen die empfohlenen Azathioprin-Dosen, bei einigen könnte jedoch eine Dosisreduktion erforderlich sein. Für TPMT sind genotypische und phänotypische Tests erhältlich (siehe Abschnitt 4.4).

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 Azafalk sollte stets ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung abgesetzt werden.

Die Tabletten sollten nicht zerkleinert werden. Wenn der Filmüberzug beschädigt ist oder die Tabletten vollständig zerkleinert sind, sollte eine Verunreinigung der Haut sowie ein Einatmen von Tablettenpartikeln vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 6.6).

Für eine Langzeitbehandlung sollten, wenn nötig, andere Arzneimittel mit einer Wirkstärke von 25 mg gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6. 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

Die Anwendung von Azafalk 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. Besonders sorgfältig sollte darauf geachtet werden, das hämatologische Ansprechen zu überwachen und die Erhaltungsdosis auf das für ein klinisches Ansprechen notwendige Minimum zu reduzieren.

- Während der ersten acht Therapiewochen muss mindestens einmal wöchentlich ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl angefertigt werden. Es sollte häufiger kontrolliert werden bei:
 - Anwendung hoher Dosen
 - älteren Patienten
 - beeinträchtigter Nierenfunktion
 - leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)
 - leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (siehe Abschnitt 4.2)
 - Patienten mit Hypersplenismus

Die Häufigkeit der Blutbildkontrollen kann nach 8 Wochen reduziert werden. Es wird empfohlen, in monatlichen Abständen ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle 3 Monate.

Bei den ersten Anzeichen für einen abnormen Rückgang der Blutzellzahl ist die Behandlung sofort zu unterbrechen, da Leukozyten und Thrombozyten auch nach Beendigung der Therapie weiter absinken können.

Patienten, die Azathioprin erhalten, sind anzuweisen, jegliche Hinweise auf eine Infektion, unerwartete Blutergüsse oder Blutungen sowie sonstige Manifestationen einer Knochenmarkdepression umgehend zu melden. Wird Azathioprin früh genug abgesetzt, ist eine Knochenmarksuppression reversibel.

- Personen mit einem angeborenen Mangel an dem Enzym Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren. Diese Personen neigen dazu, nach Beginn 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 für einen TPMT-Mangel an. Allerdings hat sich gezeigt, dass mit diesen Tests nicht alle Patienten, bei denen das Risiko für eine schwere Toxizität besteht, identifiziert werden können. Folglich ist dennoch eine engmaschige Überwachung des Blutbildes erforderlich. Die Dosis von Azathioprin muss möglicherweise reduziert werden, wenn dieser Wirkstoff mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, die primär oder sekundär eine Myelosuppression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.5).
- Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit Hypoxanthinguanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht von Nutzen ist. Angesichts des gestörten Stoffwechsels dieser Patienten ist eine Anwendung von Azathioprin nicht ratsam.
- Die Blutgerinnung ist engmaschig zu überwachen, wenn Antikoagulantien vom Cumarintyp zusammen mit Azafalk verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Absetzen von Azafalk kann zu einer erheblichen Verschlimmerung der Erkrankung führen, z. B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, Dermatomyositis und Polymyositis; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; Polyarteriitis nodosa; chronischer refraktärer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura; autoimmuner hämolytischer Anämie; schwerer aktiver rheumatoider Arthritis oder Autoimmunhepatitis.
- Die Therapie mit Azafalk sollte stets ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung abgesetzt werden.
- Die Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff kann bei immunkompromittierten Patienten eine Infektion hervorrufen. Daher wird empfohlen, dass die Patienten für 3 Monate nach dem Ende ihrer Behandlung mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Eine gleichzeitige Anwendung von Ribavirin und Azathioprin ist nicht ratsam. Ribavirin kann die Wirksamkeit von Azathioprin vermindern und seine Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten unter Azafalk traten vermehrt Hauttumoren auf. Diese befanden sich vorwiegend auf Hautpartien, die der Sonne ausgesetzt waren. Die Patienten sollten vor übermäßiger Sonneneinstrahlung oder UV-Strahlung gewarnt, und die Haut soll in regelmäßigen Abständen untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
- Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen geboten (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten unter gleichzeitiger zytotoxischer Therapie darf Azafalk nur unter Überwachung eingesetzt werden.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

Während der Anwendung von Azathioprin bei Patienten mit Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion ist Vorsicht angeraten. Bei diesen Patienten ist eine Reduktion der Anfangsdosis in Erwägung zu ziehen und das hämatologische Ansprechen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Karzinogenität (siehe 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-Sarkome und andere) sowie In-situ-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer partiellen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

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

Bei Patienten, die mehrere immunsuppressive Wirkstoffe erhalten, könnte das Risiko für eine übermäßige Immunsuppression bestehen. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Wie für Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko üblich, ist die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht zu begrenzen. Die Patienten sollten schützende Kleidung tragen und Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden.

Es gab Berichte über das Auftreten von hepato-splenischen T-Zell-Lymphomen, wenn Azathioprin allein oder in Kombination mit Anti-TNF-Wirkstoffen oder anderen Immunsuppressiva angewendet wurde. Die meisten Fälle wurden bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung berichtet, einige dieser Lymphome traten jedoch auch in anderen Populationen auf (siehe Abschnitt 4.8).

Makrophagenaktivierungssyndrom

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

Infektionen

Patienten, die mit Azathioprin alleine oder mit Azathioprin 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.

Varicella-Zoster-Virusinfektion (siehe Abschnitt 4.8)

Eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes zoster) kann während der Anwendung von Immunsuppressiva schwerwiegend werden. Insbesondere in Hinblick auf folgende Aspekte ist Vorsicht geboten:

Vor Beginn der Behandlung mit Immunsuppressiva muss der verschreibende Arzt prüfen, ob beim Patienten eine VZV-Infektion in der Anamnese vorliegt. Serologische Tests können hilfreich sein, um eine frühere Exposition zu ermitteln. Patienten, die in der Vergangenheit nicht dem Virus ausgesetzt waren, sollten den Kontakt zu Personen mit Windpocken und Herpes zoster meiden. Falls der Patient dem VZV ausgesetzt ist, muss besonders sorgfältig darauf geachtet werden, dass der Patient weder Windpocken noch Herpes zoster entwickelt. Eine passive Immunisierung mit Varicella-Zoster-Immunglobulin (VZIG) kann in Betracht gezogen werden.

Wenn der Patient mit VZV infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen, wie eine antivirale Therapie und unterstützende Versorgung, zu ergreifen.

Hepatitis B (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Trägern von Hepatitis B (definiert als Patienten, die mehr als sechs Monate lang positiv für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] sind) oder Patienten mit dokumentierter früherer HBV-Infektion besteht unter der Therapie mit Immunsuppressiva das Risiko einer Reaktivierung der HBV-Replikation mit asymptomatischem Anstieg der HBV-DNA- und ALT-Werte im Serum. Die lokalen Richtlinien, einschließlich der prophylaktischen Therapie mit oralen Wirkstoffen gegen HBV, sind zu berücksichtigen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

Bei Patienten, die Azathioprin zusammen mit anderen immunsuppressiven Wirkstoffen erhalten, wurde über PML (eine durch das JC-Virus hervorgerufene opportunistische Infektion) berichtet. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist die immunsuppressive Therapie zu unterbrechen und eine geeignete Untersuchung einzuleiten, um eine Diagnose zu stellen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutierten 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.

Überempfindlichkeit

Patienten, bei denen bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion auf 6-Mercaptopurin vermutet wurde, sollte von der Anwendung des entsprechenden Prodrugs Azathioprin abgeraten werden und umgekehrt, es sei denn, die Überempfindlichkeit des Patienten gegenüber dem auslösenden Arzneimittel wurde mittels allergologischer Tests bestätigt und der Test auf das jeweils andere war negativ.

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.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels

Azathioprin ist mutagen und potenziell kanzerogen. Beim Umgang mit dieser Substanz müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies gilt insbesondere für schwangeres Pflegepersonal (siehe Abschnitt 6.6).

Lactose

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- a) Allopurinol, Oxipurinol, Thiopurinol und andere Xanthinoxidasehemmer hemmen den Abbau von Azathioprin durch Blockierung des Enzyms Xanthinoxidase. Wenn

Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol gleichzeitig mit Azathioprin angewendet werden, muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel 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.

- b) **Neuromuskuläre Blocker**
Es gibt klinische Hinweise dafür, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden 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 Succinylcholin verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).
- c) Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus, muss das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression beachtet werden.
- d) Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Infliximab im Rahmen der Behandlung von Morbus Crohn beobachtet. Bei Patienten unter fortlaufender Behandlung mit Azathioprin wurden in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion ein vorübergehender Anstieg der 6-TGN-Spiegel (6-Thioguanin-Nucleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) sowie ein Abfallen der mittleren Leukozytenzahl beobachtet. Die Werte waren nach 3 Monaten wieder auf den Ausgangswerten.
- e) *In vitro* und *in vivo* gibt es Hinweise, dass Aminosalicylsäure-Derivate (z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin) das TPMT-Enzym hemmen. Folglich ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Aminosalicylsäure-Derivaten möglicherweise eine Dosisreduktion von Azathioprin zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4).
- f) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin wurde über eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Acenocoumarol berichtet. Daher könnten höhere Dosen des Antikoagulans erforderlich sein. Es empfiehlt sich eine engmaschige Überwachung der Gerinnungstests, wenn Antikoagulantien zusammen mit Azathioprin angewendet werden.
- g) Fallberichte deuten darauf hin, dass es aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Azathioprin und ACE-Hemmern zu hämatologischen Anomalien kommen kann. Es wird vermutet, dass Cimetidin und Indometacin myelosuppressive Wirkungen besitzen, die durch die begleitende Anwendung von Azathioprin verstärkt werden könnten.
- h) Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiver Wirkung wie beispielsweise Penicillamin ist nach Möglichkeit zu vermeiden. Es gibt widersprüchliche klinische Berichte über eine Interaktion zwischen Azathioprin und Cotrimoxazol, die zu schwerwiegenden hämatologischen Anomalien führt.
- i) *In vitro* wurde an menschlichem Lebergewebe gezeigt, dass Furosemid den Abbau von Azathioprin vermindert. Die klinische Relevanz hierfür ist nicht bekannt.
- j) Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist daher die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- k) Eine verminderte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich. Eine solche Reaktion auf Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit Azathioprin in Kombination mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Aus einer kleinen klinischen Studie geht hervor, dass sich therapeutische Standarddosen von Azathioprin nicht nachteilig auf die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff auswirken, gemessen mittels der durchschnittlichen antikapsulären Antikörper-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4).

Nahrungsmittel, Milch und Milchprodukte

Durch Gabe von Azathioprin zusammen mit Nahrungsmitteln kann sich die systemische Exposition leicht verringern, dies ist jedoch wahrscheinlich nicht klinisch bedeutsam (siehe Abschnitt 4.8). Folglich kann Azathioprin zusammen mit Nahrungsmitteln oder auf nüchternen Magen eingenommen werden, die Patienten sollten jedoch die Art der Anwendung standardisieren. Die Dosis sollte nicht zusammen mit Milch oder Milchprodukten eingenommen werden, da diese Xanthinoxidase enthalten. Dieses Enzym metabolisiert 6-Mercaptopurin und kann daher dessen Plasmakonzentration verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Ribavirin

Ribavirin hemmt das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), was zu einer geringeren Produktion von aktiven 6-Thioguaninnukleotiden führt. Nach gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Ribavirin wurde über eine schwere Myelosuppression berichtet. Es wird daher davon abgeraten, diese Arzneimittel gemeinsam zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Die orale Gabe von Methotrexat (20 mg/m²) führte zu einer um ca. 31 % höheren AUC von 6-Mercaptopurin, während intravenöses Methotrexat (2 oder 5 g/m²) die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 % erhöhte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Azafalk darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Im Tierversuch war Azathioprin teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Nach Behandlung der Mutter wurden Azathioprin und seine Metaboliten in geringen Konzentrationen im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen. 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 der Mutter sowie eine Dosisreduktion bei Auftreten einer Leukopenie angeraten. Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen während der Einnahme von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. 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 Intrauterinpressaren durch Azathioprin 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.

Fertilität

Die Behandlung einer chronischen Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation, die eine Gabe von Azafalk einschließt, geht sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Transplantatempfängern mit einer gesteigerten Fruchtbarkeit einher (zu empfängnisverhütenden Maßnahmen siehe oben).

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

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Schwindel, und individuell unterschiedlich auftretender Reaktionen, könnte die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen durch die Behandlung mit Azathioprin beeinträchtigt sein. Dies ist vor allem in Kombination mit Alkohol zu bedenken.

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. 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 | ($\geq 1/100, < 1/10$) |
| Gelegentlich | ($\geq 1/1.000, < 1/100$) |
| Selten | ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) |
| Sehr selten | ($< 1/10.000$) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|-------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig | Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatpatienten, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten; Infektionen, die mit einer Neutropenie in Verbindung stehen |
| | Gelegentlich | Virale, mykotische und bakterielle Infektionen in anderen Patientenpopulationen |
| | Sehr selten | Nach Anwendung von Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle einer mit dem JC-Virus assoziierten 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-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinome der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe Abschnitt 4.4). |
| | Nicht bekannt | Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (siehe Abschnitt 4.4) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Knochenmarkdepression, Leukopenie |
| | Häufig | Thrombozytopenie |
| | Gelegentlich | Anämie |
| | Selten | Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, erythrozytäre Hypoplasie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Gelegentlich | Überempfindlichkeit |
| | Sehr selten | Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Sehr selten | Reversible Pneumonitis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen |
| | Gelegentlich | Pankreatitis |
| | Sehr selten | Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelegentlich | Cholestase |
| | Selten | Lebensbedrohliche Leberschädigungen |
| Untersuchungen | Gelegentlich | Leberfunktionstest anomal |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Selten | Haarausfall |
| | Nicht bekannt | Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensitivität |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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 Reaktivierung von VZV, Hepatitis B und anderen Infektionserregern (siehe Abschnitt 4.4).

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

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und In-situ-Karzinome der Cervix uteri, ist bei Patienten, die Immunsuppressiva 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 Allgemeinbevölkerung 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

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 z. B. 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

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, Erythema nodosum, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe 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 des Gastrointestinaltrakts

Nach der erstmaligen Gabe von Azathioprin tritt bei einigen Patienten Übelkeit auf. Bei oraler Anwendung kann die Übelkeit offenbar gelindert werden, wenn die Tabletten nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der Azathioprin-Tabletten nach den Mahlzeiten kann jedoch die orale Resorption verringern. Wenn das Arzneimittel auf diese Weise angewendet wird, sollte daher eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5). 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, die aufgrund von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit Azathioprin behandelt wurden, wurde über schwere Diarrhö berichtet, die bei Re-Exposition wieder auftrat. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte berücksichtigt werden, dass eine Verschlimmerung von Symptomen mit dem Arzneimittel zusammenhängen könnte.

Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten wurde unter der Azathioprin-Therapie über eine Pankreatitis berichtet, insbesondere bei Patienten nach Nierentransplantation und Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Cholestase und Verschlechterung 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 abgesetzt 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

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.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern sind voraussichtlich genauso wie bei Erwachsenen.

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 Tagen 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 leichter Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Magenspülungen wurden durchgeführt. Eine anschließende Überwachung, einschließlich der Überwachung des Blutbildes, ist erforderlich, um alle auftretenden Nebenwirkungen umgehend behandeln zu können. Obwohl Azathioprin teilweise

dialysierbar ist, ist der Stellenwert einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva
ATC-Code: L04AX01

Azathioprin ist ein Imidazolderivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch zu 6-MP und 1-Methyl-4-Nitro-5-Thioimidazol metabolisiert.

6-MP passiert rasch die Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Reihe von Purin-Thio-Analoga umgewandelt, zu denen auch Thioinosinsäure, das wichtigste aktive Nukleotid, gehört. Die Umwandlungsrate ist individuell unterschiedlich. Nukleotide passieren nicht die Zellmembranen und zirkulieren daher nicht in Körperflüssigkeiten. 6-MP wird hauptsächlich in Form des inaktiven oxidierten Metaboliten Thioharnsäure eliminiert, unabhängig davon, ob es direkt verabreicht oder in vivo aus Azathioprin gebildet wird. Diese Oxidation wird durch die Xanthinoxidase katalysiert, ein Enzym, das durch Allopurinol gehemmt wird. 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. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Azathioprin oder 6-MP besitzt keinen prognostischen Wert im Hinblick auf die Wirksamkeit oder Toxizität dieser Substanzen.

Azathioprin besitzt eine Wirkung sowohl auf die Immunreaktion als auch auf das Tumorstadium. Seine Haupteigenschaft besteht darin, die Immunantwort zu unterdrücken. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung, ist nicht bekannt. Allerdings wurden folgende Wirkmechanismen postuliert:

- i. Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit.
- ii. Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.
- iii. Die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäurebiosynthese und somit Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).
- iv. Die Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) durch Einbau von Purin-Thio-Analoga.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1-2 Stunden nach Einnahme einer Dosis erreicht. Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-5 Stunden. Lediglich 30 % des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gehen in die Zerebrospinalflüssigkeit über.

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

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

Bis zu 50 % einer Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme mit dem Urin ausgeschieden, davon etwa 10 % in unveränderter Form. Lediglich 12,6 % der Dosis werden während 48 Stunden in den Fäzes ausgeschieden. Es gibt keine Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Dosis notwendig sein, wahrscheinlich da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten von Azathioprin vermindert ist.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Teratogenität und Embryoletalität traten bei mehreren Tierarten auf, 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.

Azathioprin hat sich in einer Reihe von in vitro- und in vivo-Tests zur Ermittlung der Genotoxizität als mutagen erwiesen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium
hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumstearyl fumarat
Povidon K25
vorverkleisterte Stärke

Tablettenfilm:

Macrogol 3350
Polysorbat 80
Poly(vinylalkohol)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten in PVC/Aluminium Blister werden in einem Umkarton verpackt. Die Packungen enthalten 20, 30, 50, 60, 90 oder 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.

Sollte jemand die Filmtabletten zerkleinert haben, sind jedoch die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen strikt zu befolgen (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.

Azafalk Filmtabletten dürfen nicht mehr verwendet werden, wenn Anzeichen von Veränderung sichtbar sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Deutschland
Tel. +49 (0)761 1514-0

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azafalk 50mg Filmtabletten Z. Nr.: 1-35590
Azafalk 75mg Filmtabletten Z. Nr.: 1-31700
Azafalk 100mg Filmtabletten Z. Nr.: 1-31701

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Azafalk 50mg: 26.06.2014
Azafalk 75mg und 100mg: 21.11.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten