DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Azafalk® 50mg/75mg/100mg Filmtabletten

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

Filmtablette

Gelbe, runde Filmtablette, bikonvex, mit der Prägung „50“, „75“ bzw. „100“ auf einer Seite
Tablettenmaße: 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 Therapie-Regimen als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Wirkstoffen, die den Hauptpfeiler der Behandlung bilden (Basisimmunsuppression).

Azafalk ist angezeigt in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder 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 allein 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; (DMARD)
- 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

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.

Spricht die Therapie an, 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.

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 chronisch aktiven Autoimmunhepatitis 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).

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 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.

Azafalk® 50mg/75mg/100mg Filmtabletten

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Azafalk Filmtabletten sollten unzerkaut und mit reichlich Flüssigkeit (mindestens 200 ml) geschluckt werden
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.

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

  Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durch Leberfunktionstests durchgeführt werden sollten. Häufigere Kontrollen werden empfohlen bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und solchen, die sich einer Therapie mit möglicherweise hepatotoxischer Nebenwirkung unterziehen. Es wurden Fälle von nicht-zirrhotischer portaler Hypertonie/portosinusoidaler Gefäßerkrankung berichtet. Zu den frühen klinischen Anzeichen gehören Leberenzymveränderungen, leichter Ikterus, Thrombozytopenie und Splenomegalie (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient ist über die Symptome einer Leberschädigung zu informieren und anzuweisen, sich unverzüglich mit seinem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn diese auftreten.

  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-Profils des Präparats individuell beurteilt werden (Absetzen/Dosissenkung möglich).

  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 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.

- Etwa 10 % der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Personen (insbesondere homozygote Merkmalsträger) 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 zur Erkennung eines TPMT-Mangels an und obwohl sich gezeigt hat, dass mit diesen Tests nicht alle Patienten, bei denen das Risiko für eine schwere Toxizität besteht, identifiziert werden können, wird die Testung auf TMPT-Mangel insbesondere prä-therapeutisch bei Patienten mit hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes empfohlen. 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, deren primäre oder sekundäre Toxizität eine Myelosuppression ist (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 erythematodes 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.
- Werden inaktivierte Impfstoffe oder Toxoide zusammen mit Azathioprin verabreicht, sollte die Immunantwort stets durch eine quantitative Bestimmung überwacht 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).

013766-43930-100

- 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.

Vorübergehende chromosomale Veränderungen der Lymphozyten wurden bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, nachgewiesen. Mit Ausnahme einiger sehr seltener Fälle wurden keine offensichtlichen Anzeichen körperlicher Abnormalität bei Nachkommen von Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

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

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 hepatosplenischen T-Zell-Lymphomen, wenn Azathioprin allein oder in Kombination mit Anti-TNF-Wirkstoffen oder anderen Immunsuppressiva angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle wurden bei jugendlichen und jungen Männern beobachtet, die wegen chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) behandelt wurden. Diese Art von hepatosplenischem T-Zell-Lymphom hat einen sehr aggressiven Verlauf und kann tödlich sein. Das potenzielle Risiko einer Kombination von Azathioprin mit Anti-TNF-Medikamenten sollte bedacht werden.

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 sobald 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.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die zuvor Alkylantien wie Cyclophosphamid, Chlorambucil und Melphalan erhalten haben und mit Azathioprin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Tumore.

Immunsuppression

Die therapeutische Wirkung, für die Azathioprin eingesetzt wird, ist Immunsuppression. Während der Behandlung mit Azathioprin kommt es zu einer Lymphozytopenie, was die gewünschte therapeutische Wirkung ist. In Kombination mit anderen Immunsuppressiva kann die Lymphozytopenie so ausgeprägt sein, dass die Zahl der T-Helferzellen unter 200/µl fällt, was zu einer Immunschwäche führt. Aus diesem Grund sollte gelegentlich ein Blutbild durchgeführt werden, um die Zahl der T-Helferzellen zu bestimmen. Die Gesamtleukozytenzahl ist nicht aussagekräftig, da sie aufgrund eines hohen Anteils an neutrophilen Granulozyten im Normalbereich liegen kann, selbst wenn eine signifikante Lymphozytopenie vorliegt. Bei Patienten, die mehrere Immunsuppressiva erhalten, besteht die Gefahr einer übermäßigen Immunsuppression, weshalb diese Therapie dann auf das minimal wirksame Niveau bemessen werden sollte.

Risiko einer Verschlimmerung der Immunsuppression

Das Auftreten von Panzytopenie und Knochenmarksuppression wurde in der Literatur 3 bis 7 Wochen nach der Verabreichung von Peginterferon und Ribavirin zusammen mit Azathioprin beschrieben. Diese Myelotoxizität war innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach Absetzen der antiviralen HCV-Therapie und der gleichzeitigen Verabreichung von Azathioprin reversibel und trat bei Wiedereinführung einer der beiden Behandlungen allein nicht wieder auf (siehe Abschnitt 4.5).

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 Patienten 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.

Teratogenität

Da es beim Menschen widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin gibt, sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten während und mindestens 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fertilität

Empfängnisverhütende Maßnahmen

In präklinischen Untersuchungen war Azathioprin mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollen männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 6 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Urämie, da sich die Fruchtbarkeit nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpessare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten (siehe auch Abschnitt 4.6).

Xanthinoxidasehemmer

Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin verabreicht werden, muss die Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

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

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

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, eine Unterbrechung der Therapie mit Azathioprin 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. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden. 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, was zu einer verringerten Verstoffwechselung der biologisch aktiven 6-Thioinosinsäure zur biologisch inaktiven 6-Thioharnsäure führt. 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 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. Deswegen wird empfohlen, dass Patienten bis mindestens 3 Monate nach dem Behandlungsende mit Azathioprin keine Lebendimpfstoffe erhalten (siehe Abschnitt 4.4). Immunsupprimierte Patienten dürfen nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden, da bei ihnen die Gefahr einer Infektion durch den Lebendimpfstoff besteht. (siehe auch Abschnitt 4.4)

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. Der Impferfolg sollte daher immer mit einer Titerbestimmung überprüft werden. 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 und 5.2).

Methotrexat

Die orale Gabe von Methotrexat (20 mg/m^2) führte zu einer um ca. 31 % höheren AUC von 6-Mercaptopurin, während intravenöses Methotrexat (2 oder 5 g/m^2) die AUC von 6-Mercaptopurin um 69 % bzw. 93 % erhöhte. Wird Azathioprin gleichzeitig mit hohen Dosen von Methotrexat verabreicht, besteht ein erhöhtes Risiko für Hepatotoxizität und Myelotoxizität. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung hoher Methotrexat-Dosen die Azathioprin-Dosis angepasst werden, um die Anzahl weißer Blutkörperchen auf einem adäquaten Wert zu halten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Tierversuch sind Missbildungen durch Azathioprin aufgetreten. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Azathioprin in verschiedenen Tierspezies teratogene oder embryoletale Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Beim Menschen gibt es aber widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin. Azafalk darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen während der Einnahme von Azathioprin und bis mindestens 6 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 Intrauterinpessaren 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 Kortikosteroiden wurde über intrauterine Wachstumshemmung, vorzeitige Geburt und niedriges Geburtsgewicht berichtet. Ferner liegen Berichte über spontane Aborte sowohl nach mütterlicher wie nach väterlicher Exposition vor.

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

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine 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).

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). Es liegen keine weiteren präklinischen oder klinischen Daten über den möglichen Einfluss von Azathioprin auf die männliche und weibliche Fertilität vor (siehe Abschnitt 4.4).

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

Azafalk hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, bedingt durch das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen wie Schwindel. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin sollten berücksichtigt werden, wenn die Fähigkeit des Patienten zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird.

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Pharmakologie von Azathioprin lässt eine nachteilige Wirkung auf diese Tätigkeiten nicht erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indikation unterschiedlich häufig auftreten.

Patienten müssen mit dem Auftreten von Nebenwirkungen rechnen. 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.

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehören die reversible Knochenmarkdepression, die hauptsächlich als Leukopenie, Thrombopenie und Anämie auftritt, virale, mykotische und bakterielle Infektionen, potenziell tödliche Lebererkrankung, Überempfindlichkeit, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 6

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).

Azafalk® 50mg/75mg/100mg Filmtabletten

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatpatienten, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten
	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 nicht spezifizierte 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
	Nicht bekannt	Hämolytische Anämie, Eosinophilie, hämophagozytische Histiozytose in Verbindung mit Viren (CMV, EBV)
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse, anaphylaktische Reaktion
	Nicht bekannt	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	Sehr selten	Vorhofflimmern
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
	Nicht bekannt	Stomatitis, Cheilitis, Sialadenitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase und Schwangerschaftscholestase, Verschlechterung der Leberfunktionstests (erhöhtes Bilirubin, erhöhte alkalische Phosphatase und Transaminasen)
	Selten	Lebensbedrohliche Leberschädigungen
	Nicht bekannt	Nicht-zirrhotische portale Hypertonie, portosinusoidale Gefäßerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Haarausfall
	Nicht bekannt	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensitivität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Gelegentlich	Leberfunktionstest anomal
	Nicht bekannt	Erniedrigung der Gerinnungsfaktoren

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), kardiale Dysfunktion. 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 Aza-

thioprin 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 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 Abschnitt 4.4). Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden 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 Unterhautgewebes
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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Ungeklärte Infektionen, Ulzerationen im Rachenraum, Blutergüsse, Blutungen und Fieber unbekannter Ursache sind die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung mit Azathioprin und beruhen auf einer Knochenmarkdepression mit Störung des Blutbilds, die ihr Maximum nach 9 bis 14 Tagen erreicht.
Spontanblutungen und starke Abgeschlagenheit können auch auftreten. Diese Symptome sind eher nach länger dauernder, leichter 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 moderater 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, sowie bei Bedarf allgemeine unterstützende Maßnahmen wie Bluttransfusionen sind erforderlich, um alle auftretenden Nebenwirkungen umgehend behandeln zu können. Aktive Maßnahmen (wie die Verwendung von Aktivkohle) werden im Fall einer Azathioprin-Überdosierung wahrscheinlich nur dann effektiv sein, wenn sie innerhalb von 60 Minuten nach Einnahme durchgeführt werden.

Eine zusätzliche Behandlung sollte je nach klinischer Indikation erfolgen oder auf Empfehlung des Giftinformationszentrums, sofern verfügbar.
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: Immunsuppressiva, 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 ist inaktiv, wirkt aber als Purin-Antagonist und hat nur nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung in Thioguanin-Nukleotide (TGN) eine immunsuppressive Wirkung.

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 Tumorwachstum. 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.

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

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

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-Ribonu-

kleotid 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.

Biotransformation

Azathioprin wird *In-vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen Stoffwechselvorgängen in aktive und inaktive Metaboliten extensiv metabolisiert, ohne dass ein Enzym vorrangig aktiv ist. Aufgrund des komplexen Metabolismus sind 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 Thiopurinmethyltransferase (TPMT) (siehe Abschnitt 4.4), Xanthinoxidase (siehe Abschnitt 4.5), Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) (siehe Abschnitt 4.5) und Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HPRT). Weitere an der Bildung aktiver und inaktiver Metaboliten beteiligter Enzyme sind Guanosinmonophosphat-Synthetase (GMPS, welches TGNs bildet) und Inosintriphosphat-Pyrophosphatase (ITPase). Azathioprin wird selbst ebenfalls durch die Aldehydoxidase zum wahrscheinlich aktiven 8-hydroxy-Azathioprin verstoffwechselt. In weiteren Stoffwechselvorgängen werden außerdem verschiedene inaktive Metaboliten gebildet.

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

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)

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

Eine genotypische Untersuchung kann das Allel-Muster eines Patienten bestimmen. Derzeit werden bei 95 % der Personen mit reduzierter TPMT-Aktivität 3 Allele—TPMT*2, TPMT*3A und TPMT*3C—dafür verantwortlich gemacht. Etwa 0,3 % (1:300) aller Patienten haben zwei nicht funktionsfähige Allele (homozygot defizient) des TPMT-Gens und weisen keine oder nur eine geringerkennbare 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).

Leberfunktionsstörung

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

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 2-fachen 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
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)
Povidon K25
Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)

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 Blisterpackungen werden in einem Umkarton verpackt.

Die Packungen enthalten 100 N 3 Filmtabletten.

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 zerkleinerten Filmtabletten sollten jedoch die Richtlinien für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 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 beseitigen.

Azafalk 50mg, 75mg und 100mg 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. (0761) 1514-0
Fax: (0761) 1514-321
E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Azafalk 50mg Filmtabletten: 90364.00.00
Azafalk 75mg Filmtabletten: 81859.00.00
Azafalk 100mg Filmtabletten: 81860.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Azafalk 50mg
Datum der Erteilung der Zulassung:
06.06.2014

Azafalk 75mg und 100mg:
Datum der Erteilung der Zulassung:
20.01.2012

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Azafalk® 50mg/75mg/100mg Filmtabletten

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt