1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 25 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 34,36 mg – 35,25 mg Lactose.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 68,72 mg – 70,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtablette
Orange-braune, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AZ25" auf der einen Seite und einer glatten Fläche auf der anderen Seite.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtablette
Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „AZ50" auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Azathioprin STADA® wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder alleine oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (üblicherweise Corticosteroiden) und Behandlungen angewendet, die die Immunreaktion beeinflussen. Azathioprin STADA® ist angezeigt bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis), die mit weniger toxischen, antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) nicht kontrolliert werden können,
- Autoimmunhepatitis,
- systemischer Lupus erythematodes,
- Dermatomyositis,
- Polyarteriitis nodosa,
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid,
- Morbus Behçet,
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie, hervorgerufen durch IgG-Wärmeantikörper,
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura.

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

Azathioprin STADA® ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Azathioprin STADA® sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Verabreichung und der Überwachung von immunsuppressiven Arzneimitteln hat.

Dosierung

Transplantation
In Abhängigkeit vom ausgewählten immunsuppressiven Regime kann am ersten Tag der Therapie eine Dosierung von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

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

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

Multiple Sklerose (nur für Erwachsene)
Die übliche Dosis zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose beträgt zwischen 2 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Eine Behandlungsdauer von mehr als 1 Jahr kann bis zur Manifestation der Wirkung erforderlich sein, und wenigstens 2 Jahre können erforderlich sein, bis die Krankheit tatsächlich unter Kontrolle ist.

Myasthenia gravis
Für die Behandlung der Myasthenia gravis liegt die empfohlene Dosis bei 2 mg/kg bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag.

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

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

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

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

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Transplantate, Myasthenia gravis, Autoimmunhepatitis, weitere Indikationen
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen entspricht der bei Erwachsenen.

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

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

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

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

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

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduzierung in Erwägung zu ziehen. (siehe Abschnitt 4.4). Azathioprin darf bei schwerer Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Patienten mit der NUDT15-Variante
Bei Patienten mit angeborenen, mutierten NUDT15-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduzierung erforderlich, insbesondere bei Patienten, die Träger einer homozygoten NUDT15-Variante sind (siehe 4.4). Daher kann vor dem Beginn der Behandlung mit Azathioprin eine Genotypisierung zur Bestimmung NUDT15-Variante in Erwägung gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtabletten sind zum Einnehmen und sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (200 ml) geschluckt werden.

Azathioprin kann auch mit der Nahrung eingenommen werden, wenn Patienten nach der Einnahme von Azathioprin Übelkeit verspüren. Bei oraler Verabreichung scheint die Übelkeit durch die Verabreichung der Filmtabletten mit den Mahlzeiten gelindert zu werden. Die Art der Verabreichung sollte jedoch standardisiert werden, da die Einnahme von Azathioprin-Filmtabletten mit oder kurz nach den Mahlzeiten die orale Resorption verringern kann. Eine Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit sollte nach dieser Art der Verabreichung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Filmtabletten dürfen nicht zerkleinert werden.

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Die 25-mg-Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten
Hinweis zur Handhabung des Arzneimittels:
Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden. Ein Teilen der 50 mg-Filmtabletten ist jedoch zu vermeiden. Sollte das Teilen der Filmtabletten notwendig sein, sind eine Kontamination der Haut und das Einatmen von Tablettenpartikeln zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6). Für eine angemessene Langzeitdosierung sollten, falls notwendig, andere Arzneimittel mit 25 mg Azathioprin verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

- Einsatz höherer Dosen,
- älteren Patienten,
- Nierenfunktionsstörungen; beim Auftreten einer hämatologischen Toxizität muss die Dosis reduziert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Leberfunktionsstörungen; in diesem Fall müssen zudem regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden und beim Auftreten einer hepatischen oder hämatologischen Toxizität muss die Dosis verringert werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
  Grundsätzlich ist besondere Vorsicht bei der Anwendung von Azathioprin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich, da über lebensbedrohliche Leberschädigungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies ist insbesondere bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wichtig und Azathioprin sollte in diesem Fall nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Azathioprin ist hepatotoxisch, weshalb im Verlauf der Behandlung regelmäßige Kontrollen durch Leberfunktionstests 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). Die Patienten sind über die Symptome einer Leberschädigung zu informieren und anzuweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn diese auftreten.

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

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

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

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)
Etwa 10% der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die das Enzym TPMT hemmen (z.B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin), können diesen Effekt verstärken. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten TPMT-Aktivität und

sekundären Leukämien und Myelodysplasien bei einzelnen Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Die Testung auf TMPT-Mangel insbesondere prä-therapeutisch bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes wird empfohlen.

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

Hepatitis B
Bei Hepatitis-B-Trägern (definiert als Patienten, die seit mehr als sechs Monaten positiv auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] reagieren) oder bei Patienten mit nachgewiesener früherer HBV-Infektion, die Immunsuppressiva erhalten, besteht das Risiko einer Reaktivierung der HBV-Replikation mit asymptomatischem Anstieg der HBV-DNA- und ALT-Werte im Serum. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Lokale Leitlinien können in Betracht gezogen werden, einschließlich einer prophylaktischen Therapie mit oralen Anti-HBV-Mitteln.

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.

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

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

Lesch-Nyhan-Syndrom
Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem erblichen Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher sollte Azathioprin nicht bei Patienten mit dieser Stoffwechselerkrankung verabreicht werden.

Varicella-Zoster-Virus-Infektionen (siehe Abschnitt 4.8)
Eine Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV; Windpocken und Herpes zoster) kann unter der Behandlung mit Immunsuppressiva schwerwiegend verlaufen. Vor Behandlungsbeginn mit Immunsuppressiva sollte der verschreibende Arzt den Patienten daher auf eine VZV-Infektion in der Anamnese hin überprüfen. Serologische Untersuchungen können zur Bestimmung einer früheren Exposition hilfreich sein.

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

Falls der Patient bereits infiziert ist, sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, die eine antivirale Therapie, eine Unterbrechung der Azathioprin-Therapie und eine unterstützende Behandlung einschließen können.

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

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

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

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

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8)
Bei Patienten, die eine Therapie mit Immunsuppressiva erhalten, einschließlich Azathioprin, besteht ein höheres Risiko für das Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere) sowie *In-situ*-Karzinome der Cervix uteri. Das erhöhte Risiko scheint mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression zusammenzuhängen. Es wurde berichtet, dass ein Absetzen der Immunsuppression unter Umständen zu einer teilweisen Regression der lymphoproliferativen Erkrankung führt.

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

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

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

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

Makrophagenaktivierungssyndrom
Das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ist eine bekannte, lebensbedrohliche Erkrankung, die bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen auftreten kann, insbesondere bei jenen mit entzündlicher Darmerkrankung. Möglicherweise besteht bei der Anwendung von Azathioprin eine erhöhte Anfälligkeit für das Auftreten dieser Erkrankung. Wenn MAS auftritt oder vermutet wird, sollte die Untersuchung und Behandlung so bald wie möglich erfolgen und die Behandlung mit Azathioprin ist abzusetzen. Ärzte sollten auf Symptome für Infektionen mit Pathogenen wie EBV und Zytomegalievirus (CMV) achten, da diese bekannte Auslöser von MAS sind.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Die Verabreichung der Purinanaloga, Azathioprin und Mercaptopurin, kann mit dem Niacin-Signalweg interferieren, was potenziell zu Nikotinsäuremangel (Pellagra) führen kann. Einige Fälle wurden unter der Anwendung von Azathioprin gemeldet, insbesondere bei Patientinnen mit CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Die Diagnose von Pellagra sollte bei einer Patientin mit lokalem pigmentiertem Ausschlag (Dermatitis), Gastroenteritis (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/Empfängnisverhütende Maßnahmen
Da es beim Menschen widersprüchliche Befunde über ein teratogenes Potenzial von Azathioprin gibt, sollten sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter während der Anwendung von

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

Fertilität

Empfängnisverhütende Maßnahmen
In präklinischen Untersuchungen war Azathioprin mutagen und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollen 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 der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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.

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

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

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Die 25-mg-Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden.

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten
Wenn die 50 mg-Filmtablette halbiert werden soll, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettenstaub oder der Bruchstelle vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Wirkungen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln auf Azathioprin

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

Zytostatische/Myelosuppressive Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)
Falls möglich, sollte die gleichzeitige Anwendung von Zytostatika oder Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin vermieden werden. Es liegen widersprüchliche klinische Berichte über Wechselwirkungen bei Azathioprin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol vor, in denen über schwerwiegende hämatologische Störungen berichtet wird.

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

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

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

Auf Grundlage nicht-klinischer Daten können andere Xanthinoxidasehemmer wie Febuxostat die Wirkung von Azathioprin verlängern, was zu einer verstärkten Knochenmarksuppression führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen, da die Daten nicht ausreichen, um eine angemessene Dosisreduzierung von Azathioprin zu bestimmen.

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

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

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

Furosemid
An menschlichem Lebergewebe wurde *in vitro* gezeigt, dass Furosemid die Metabolisierung von Azathioprin reduziert. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

Wirkungen von Azathioprin auf gleichzeitig verabreichte Arzneimittel

Antikoagulanzien

Eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin beschrieben, deswegen sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Azathioprin die Gerinnungshemmung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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. **Azathioprin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.**

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

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

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

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

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

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

In Verbindung mit einer Azathioprintherapie wurde gelegentlich über eine 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.

Stillzeit

Der aktive Metabolit von Azathioprin, Mercaptopurin, wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. **Deshalb ist eine Therapie mit Azathioprin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).** Falls eine Behandlung mit Azathioprin unumgänglich ist, muss abgestillt werden.

Fertilität

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

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

Azathioprin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen geringfügig beeinträchtigen, da Nebenwirkungen wie Schwindel auftreten können. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel existiert keine klinische Dokumentation nach heutigen Maßstäben, die eine exakte Häufigkeitsbeschreibung der Nebenwirkungen begründen würde. Nebenwirkungen können je nach Indikation, Dosierung sowie Art der Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln unterschiedlich häufig auftreten.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Beschreibungen ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Das Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome und andere bösartige Geschwülste zu entwickeln, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, ist bei Patienten, die immunsuppressiv wirkende Arzneimittel erhalten, und besonders bei Transplantatempfängern unter aggressiver Behandlung erhöht. Daher sollte eine derartige Therapie mit der niedrigsten noch wirksamen Dosierung weitergeführt werden. Das erhöhte Risiko für die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zur normalen Bevölkerung scheint zumindest teilweise auf die Erkrankung selbst zurückzuführen zu sein.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Reversible, dosisabhängige Makrozytose und Erhöhungen des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen sind unter Azathioprintherapie aufgetreten. Außerdem wurden megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks beobachtet. Schwere megaloblastische Anämie und erythrozytäre Hypoplasie sind jedoch selten.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Tabelle zu den Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei Transplantatempfängern, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten
	Gelegentlich	Virale, mykotische und bakterielle Infektionen bei den anderen Patienten; Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen
	Sehr selten	Nach Anwendung von Azathioprin zusammen mit anderen Immunsuppressiva wurde über Fälle von durch den JC-Virus verursachter PML berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Selten	Neoplasien, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen, Hautkrebserkrankungen (Melanome und andere), Sarkome (Kaposi-Sarkome und andere) und *In-situ*-Karzinom der Cervix uteri, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Sehr selten	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom bei CED-Patienten, die gleichzeitig andere anti-TNF-Arzneimittel anwenden
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukozytopenie, Knochenmarkdepression
	Häufig	Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Anämie
	Selten	Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozytenhypoplasie, Knochenmarkversagen.
	Sehr selten	Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Pellagra (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Tremor
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Reversible Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, bisweilen mit Erbrechen
	Gelegentlich	Pankreatitis
	Sehr selten	Kolitis, Divertikulitis und Darmperforation bei Transplantatempfängern, schwere Diarrhö bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen
	Nicht bekannt	Sialadenitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Cholestase, Schwangerschaftscholestase
	Selten	Leberschäden
	Nicht bekannt	Nicht-zirrhotische portale Hypertonie, portosinusoidale Gefäßerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten	Haarausfall
	Nicht bekannt	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Photosensibilitätsreaktion
Untersuchungen	Gelegentlich	Anomaler Leberfunktionstest

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gastrointestinale Störungen nach Einnahme von Azathioprin-haltigen Filmtabletten treten vorwiegend in Form von Übelkeit auf.
Bei der ersten Einnahme von Azathioprin tritt bei einer geringen Anzahl von Patienten Übelkeit auf. Zur besseren Verträglichkeit sollten die Filmtabletten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

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

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

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

Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. In einigen Fällen konnte durch Absetzen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder an-

dauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

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

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

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

- Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Azathioprin-relevante pharmakokinetische Studien mit 6-MP wurden durchgeführt, allerdings ohne den Einfluss von Nahrungsmitteln zu untersuchen. Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von 6-MP war nach Einnahme mit einer Mahlzeit und Milch morgens ungefähr 26% niedriger im Vergleich zum Nüchternzustand. Die in Milch enthaltene Xanthinoxidase baut 6-MP ab (Abbau von 30% innerhalb von 30 Minuten) (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften: Biotransformation). Azathioprin sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit oder von Milch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung
Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vdss) von Azathioprin ist nicht bekannt. Das mittlere (±SD) offensichtliche Vdss von 6-MP beträgt 0,9 (±0,8) l/kg, obwohl dieser Wert wohl als zu niedrig anzusehen ist, da 6-MP im gesamten Körper abgebaut wird und nicht nur in der Leber.

Etwa 30% des Azathioprins sind an Plasma-Protein gebunden.

Azathioprin und seine Metaboliten sind liquorgängig. Die 6-MP-Konzentrationen im Liquor sind nach i.v. oder oraler Anwendung niedrig oder vernachlässigbar.

Biotransformation
Azathioprin wird *In-vivo* rasch durch Glutathion-S-transferase in die Metaboliten 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol metabolisiert. 6-MP passiert Zellmembranen rasch und wird in zahlreichen mehrstufigen 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 Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5), Xanthinoxidase (siehe Abschnitte 4.4 und 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. 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 gering erkennbare Enzymaktivität auf. Etwa 10% aller Patienten haben ein nicht funktionsfähiges TPMT-Allel (heterozygot) und weisen eine geringe oder intermediäre TPMT-Aktivität auf, während 90% aller Personen über eine normale TPMT-Aktivität mit zwei funktionierenden Allelen verfügen. Bei einer Gruppe von etwa 2% kann es auch zu einer sehr hohen TPMT-Aktivität kommen. Eine phänotypische Untersuchung bestimmt die Werte der Thiopurin-Nukleotide oder der TPMT-Aktivität roter Blutkörperchen und kann auch sonst weitere Informationen liefern (siehe Abschnitt 4.4).

Elimination
Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3 bis 5 Stunden. Nach oraler Verabreichung von 100 mg ^{35}S-Azathioprin wurden innerhalb von 24 Stunden 50% der Radioaktivität mit dem Urin und innerhalb von 48 Stunden 12% mit den Fäzes ausgeschieden. Der Hauptbestandteil im Urin war der inaktive oxidierte Metabolit Thioharnsäure. Im Urin wurden weniger als 2% in Form von Azathioprin oder 6-MP ausgeschieden. Bei gesunden Probanden unterliegt Azathioprin mit einer Gesamt-Clearance größer 3 l/min einer hohen Eliminierungsrate. Es liegen keine Daten zur renalen Eliminierung oder der Halbwertszeit von Azathioprin vor. Die renale Elimination von 6-MP und die Halbwertszeit von 6-MP liegen bei 191 ml/min/m^2 bzw. 0,9 Stunden.

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

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Es wurden keine speziellen Studien bei älteren Personen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

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

Nierenfunktionsstörung
Studien mit Azathioprin zeigten bei urämischen Patienten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von 6-MP im Vergleich zu Patienten mit einer transplantierten Niere. Da nur wenig über die aktiven Metaboliten von Azathioprin bei renaler Funktionsstörung bekannt ist, sollte eine Dosisreduzierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Polysorbat 80
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Opadry braun 02G56674:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Macrogol 6000
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Azathioprin STADA® 50 mg Filmtabletten
Opadry klar YS-1R-7006:
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Alu-Blisterpackung.

Azathioprin STADA® 25 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 100 Filmtabletten.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Azathioprin ist mutagen und potenziell karzinogen. Beim Umgang mit dieser Substanz sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen. Bei der Handhabung von Azathioprin STADA®-Filmtabletten sollte das verantwortliche medizinische Fachpersonal die Richtlinien zum Umgang mit zytotoxischen Substanzen im Einklang mit aktuellen lokalen Empfehlungen oder Vorschriften beachten.

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

Allerdings sind Azathioprin STADA® 50 mg-Filmtabletten streng nach den Vorschriften für den Umgang mit zytotoxischen Substanzen zu handhaben, wenn die Filmtabletten geteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallstoffe sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Überschüssige Arzneimittel sowie kontaminiertes Zubehör sind vorübergehend in eindeutig etikettierten Behältnissen aufzubewahren und dann sicher zu entsorgen. Empfohlen wird die Verbrennung bei hoher Temperatur.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummern

83192.00.00
83193.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
4. April 2019

10. Stand der Information

Februar 2026

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin