



**Datum:** 26.07.2017  
**Kontakt:** Ing. Veronika Iro, B.Sc.  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** PHV-10171583-A-170725  
**Ihr Zeichen:**

## **PHV-issue: Azathioprin**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Zuge der Fertigstellung des PSUSAs von Mercaptopurin (C(2017) 5094) kam das PRAC zu dem Schluss, dass die neuen Informationen bzgl. der NUDT15 Genvarianten auch auf Azathioprin-hältige Arzneispezialitäten anzuwenden sind. (Siehe auch CMDh-Stellungnahme: "Report from the meeting held on 17-19 July 2017")  
(<http://www.hma.eu/249.html>)



<In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)>

## <Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels>

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

#### *Patienten mit der NUDT15-Variante*

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Infektionen

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

Eine frühere Exposition gegenüber oder eine Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus müssen vor Beginn der Behandlung berücksichtigt werden. Lokale Behandlungsrichtlinien, und ggf. Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, sollten berücksichtigt werden. Eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B sollte vor dem Beginn der Behandlung in Betracht gezogen werden. Im Fall einer positiven serologischen Untersuchung sollten lokale Richtlinien einschließlich Richtlinien zur prophylaktischen Therapie, berücksichtigt werden. Fälle von neutropenischer Sepsis wurden bei Patienten berichtet, die 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer ALL erhalten hatten.

#### Patienten mit der NUDT15-Variante

Bei Patienten mit angeborenem, mutiertem NUDT15-Gen besteht bei herkömmlichen Dosen einer Thiopurin-Therapie ein erhöhtes Risiko für eine schwere 6-Mercaptopurin-Toxizität, wie eine frühe Leukopenie und Alopezie. Bei diesen Patienten ist im Allgemeinen eine Dosisreduktion erforderlich, insbesondere bei den Patienten, die homozygote Träger der NUDT15-Variante sind (siehe Abschnitt 4.2). Die Inzidenz von NUDT15 c.415C>T unterliegt einer ethnischen Variabilität von ca. 10 % bei Ostasiaten, 4 % bei hispanischer Bevölkerung, 0,2 % bei Europäern und 0 % bei Afrikanern. Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte ist in jedem Fall erforderlich.

### 4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen sind unter dem SOC "Infektionen und parasitäre Erkrankungen" mit der Häufigkeit "gelegentlich" zu ergänzen:

Bakterielle und virale Infektionen, Infektionen, die mit Neutropenie in Verbindung stehen

## <Packungsbeilage>

### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

[...]

#### Infektionen

Wenn Sie mit X behandelt werden, besteht für Sie ein erhöhtes Risiko für Viren-, Pilz- und bakterielle Infektionen. Die Infektionen können einen schwereren Verlauf nehmen. Siehe auch Abschnitt 4. Teilen Sie Ihrem Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit, ob Sie Windpocken, Gürtelrose oder Hepatitis B (eine von einem Virus hervorgerufene Lebererkrankung) hatten oder nicht.

#### *NUDT15-Genmutation*

Wenn Sie eine angeborene Mutation des NUDT15-Gens (einem Gen, das am Abbau von X im Körper beteiligt ist) aufweisen, besteht für Sie höheres Risiko für Infektionen und Haarausfall, und Ihr Arzt kann Ihnen in diesem Fall ggf. eine niedrigere Dosis verschreiben.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bekommen, informieren Sie sofort Ihren Facharzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf:**

- Jedes Anzeichen von Fieber oder einer Infektion (Halsschmerzen, Mundentzündung oder Beschwerden beim Wasserlassen)