



## 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 anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas.

Azafalk® wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroide) und/oder Behandlungsverfahren, die die Immunreaktion beeinflussen, angewendet. Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist, und kann einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeit-Anwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

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

- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; DMARD)

- schwere oder mittelschwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis und Polymyositis
- autoimmune chronisch aktive Hepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- autoimmune hämolytische Anämie
- chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

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

Die Tabletten sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um das Risiko von Übelkeit zu verringern.

#### Dosierung:

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

##### Andere Erkrankungen

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

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.

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.

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

#### Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen keine speziellen Informationen zur Verträglichkeit von Azafalk® bei älteren Patienten vor. Es wird empfohlen, dass die angewendeten Dosen an der unteren Grenze des normalen Dosierungsbereichs liegen (zu Blutbildkontrollen siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Die Therapie mit Azafalk® sollte stets ausschließlich 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 Abschnitte 4.4 und 6.6).

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Stark beeinträchtigte Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Pankreatitis
- Jede Art von Lebendimpfstoff, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber
- Schwangerschaft, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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.

- Während der ersten acht Therapiewochen muss mindestens einmal wöchentlich ein vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl angefertigt werden.



den. Es sollte häufiger kontrolliert werden bei:

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

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

Die Patienten sind anzuweisen, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Geschwüre im Rachen, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Knochenmarkdepression auftreten.

- Insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- Personen mit einem hereditären Mangel des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) können außergewöhnlich empfindlich auf die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin reagieren. Diese Personen neigen dazu nach Einleiten der Azathioprin-Behandlung eine schnelle Knochenmarkdepression zu entwickeln. Bei gleichzeitiger Gabe von TPMT hemmenden Arzneimitteln wie Olsalazin, Mesalazin oder Sulfasalazin, kann dieses Problem verstärkt werden. Zudem wurde berichtet, dass die verminderte TPMT-Aktivität das Risiko von sekundären Leukämien und Myelodysplasie bei Personen erhöht, die 6-Mercaptopurin (aktiver Metabolit von Azathioprin) in Kombination mit anderen zytotoxischen Substanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.8).
- Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azafalk® bei Patienten mit hereditärem Hypoxanthin-guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Daher sollte Azafalk® bei diesen Patienten nicht angewendet werden.
- Die Blutgerinnung ist engmaschig zu überwachen, wenn Antikoagulantien vom Cumarintyp zusammen mit Azafalk® verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Das Absetzen von Azafalk® kann zu einer erheblichen Verschlimmerung der Erkrankung führen, z.B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nephritis, Dermatomyositis und Polymyositis; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; Polyarteritis 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.
- Bei Anwendung von inaktivierten Impfstoffen oder Toxoidimpfstoffen zusammen mit Azafalk® sollte die Immunantwort stets durch Titerbestimmungen kontrolliert werden.

- 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 auch Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten unter gleichzeitiger zytotoxischer Therapie darf Azafalk® nur unter Überwachung eingesetzt werden.

#### Mutagenität

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

Kanzerogenität (siehe auch Abschnitt 4.8) Patienten unter einer immunsuppressiven Therapie haben ein erhöhtes Risiko Non-Hodgkin-Lymphome und andere Malignome zu entwickeln, vor allem Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) sowie Zervixkarzinome in situ. Das Risiko scheint mit der Intensität und Dauer der Immunsuppression und weniger mit der Anwendung spezifischer Wirkstoffe zusammenzuhängen. Über einen Zusammenhang zwischen einer Reduktion oder einem Absetzen der immunsuppressiven Therapie und einer teilweisen oder vollständigen Regression von Non-Hodgkin-Lymphomen und Kaposi-Sarkomen wurde berichtet.

#### 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, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- a) Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin durch Blockierung des Enzyms Xanthinoxidase. Wenn Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol gleichzeitig mit Azathioprin angewendet werden, muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).
- b) Es gibt klinische Hinweise darauf, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium aufhebt. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die durch d-Tubocurarin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade rückgängig macht und die durch Succinylcholin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade verstärkt. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Anästhesisten vor der Operation über die Behandlung mit Azafalk® zu informieren.

läre Blockade verstärkt. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Anästhesisten vor der Operation über die Behandlung mit Azafalk® zu informieren.

- c) Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z.B. Ciclosporin oder Tacrolimus, muss das Risiko einer übermäßigen Immunsuppression beachtet werden.
- d) Es wurden Wechselwirkungen zwischen Azathioprin und Infliximab im Rahmen der Behandlung von Morbus Crohn beobachtet. Bei Patienten unter fortlaufender Behandlung mit Azathioprin wurden in den ersten Wochen nach der Infliximab-Infusion ein vorübergehender Anstieg der 6-TGN-Spiegel (6-Thioguanin-Nucleotid, ein aktiver Metabolit von Azathioprin) sowie ein Abfallen der mittleren Leukozytenzahl beobachtet. Die Werte waren nach 3 Monaten wieder auf den Ausgangswerten.
- e) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin und Aminosalicylsäure-Derivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin besteht ein Risiko für verstärkte myelosuppressive Wirkungen, da die Metabolisierung von Azathioprin in der Leber gehemmt wird (siehe Abschnitt 4.4).
- f) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin wurde über eine Verminderung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin und Phenprocoumon berichtet. Daher sollte die Blutgerinnung engmaschig überwacht werden.
- g) Bei gleichzeitiger Therapie mit Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Cimetidin oder Indometacin besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).
- h) Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften kann die myelotoxischen Wirkungen verstärken. Dies gilt auch dann, wenn die myelosuppressiven Therapien erst kurz vor Behandlungsbeginn mit Azathioprin beendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- i) In vitro wurde an menschlichem Lebergewebe gezeigt, dass Furosemid den Abbau von Azathioprin vermindert. Die klinische Relevanz hierfür ist nicht bekannt.
- j) Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und potenziell schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Aufgrund theoretischer Überlegungen ist daher die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- k) Eine verminderte Reaktion auf Totimpfstoffe ist wahrscheinlich. Eine solche Reaktion auf Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit Azathioprin in Kombination mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Aus einer kleinen klinischen Studie geht hervor, dass sich therapeutische Standarddosen von Azathioprin nicht nachteilig auf die Immunantwort auf einen polyvalenten Pneumokokkenimpfstoff auswirken, gemessen mittels der durchschnittlichen

antikapsulären Antikörper-Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Azafalk® darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Im Tierversuch war Azathioprin teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Nach Behandlung der Mutter wurden Azathioprin und seine Metaboliten in geringen Konzentrationen im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen. Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Azathioprin erhielten, wurde über Leukopenie und/oder Thrombopenie berichtet. Während der Schwangerschaft wird eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung der Mutter sowie eine Dosisreduktion bei Auftreten einer Leukopenie angeraten. Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen während der Einnahme von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Fertilität aufgrund chronischer Urämie, da sich diese nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert. Über eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Intrauterinpressuren durch Azathioprin wurde berichtet. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

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

##### Fertilität

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

##### Stillzeit

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

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

Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie Schwindel, und individuell unterschiedlich auftretender Reaktionen, könnte die Fähig-

keit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr sowie zum Bedienen von Maschinen durch die Behandlung mit Azathioprin beeinträchtigt sein. Dies ist vor allem in Kombination mit Alkohol zu bedenken.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

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

##### **Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:**

Sehr häufig (≥ 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)

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Transplantatempfänger, die Azathioprin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten:

Sehr häufig: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

Andere Anwendungsgebiete:

Gelegentlich: Virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere mit Kortikosteroiden, erhalten, besitzen eine erhöhte Anfälligkeit für virale, mykotische und bakterielle Infektionen.

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

Selten: Tumore einschließlich Non-Hodgkin-Lymphome, Karzinome der Haut (Melanome und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) und Zervixkarzinome *in situ*, akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (siehe auch Abschnitt 4.4).

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. Berichte über akute myeloische Leukämien und Myelodysplasien (einige davon in Verbindung mit Chromosomenveränderungen) waren selten.

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Sehr häufig: Knochenmarkdepression; Leukopenie

Häufig: Thrombopenie

Gelegentlich: Anämie

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

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

Sie tritt insbesondere bei Patienten auf, die 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**

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Eine Vielzahl verschiedener klinischer Syndrome, die als idiosynkratische Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion gewertet werden können, wurde gelegentlich nach Verabreichung von Azathioprin beschrieben. Klinische Symptome beinhalten allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag/Exanthem, Vasculitis, Myalgie, Arthralgie, Hypotonie, renale Dysfunktion, Leberfunktionsstörungen und Cholestase (siehe unter Leber- und Gallenerkrankungen). In vielen Fällen wurde ein Zusammenhang mit Azathioprin nach Re-Exposition bestätigt. Ein sofortiges Absetzen von Azathioprin und, wenn nötig, Maßnahmen zur Unterstützung des Kreislaufs führten in den meisten Fällen zu einer Besserung. Zu den sehr selten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang haben andere ausgeprägte Begleiterkrankungen beigetragen.





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

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums**

Sehr selten: Reversible Pneumonitis

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen

Gelegentlich: Pankreatitis

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

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

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

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

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Cholestase und Verschlechterung von Leberfunktionswerten

Selten: Lebensbedrohliche Leberschädigungen

Cholestase und Verschlechterung der Leberfunktion wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer Azathioprin-Therapie berichtet und sind üblicherweise nach Absetzen der Behandlung mit Azathioprin reversibel. Diese können mit Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion im Zusammenhang stehen (siehe Erkrankungen des Immunsystems). Seltene, jedoch lebensbedrohliche Leberschädigungen in Verbindung mit chronischer Einnahme von Azathioprin wurden hauptsächlich bei Transplantatempfängern beschrieben. Histologische Befunde umfassen sinusoidale Dilatation, Peliosis hepatis, Lebervenenverschluss und noduläre regenerative Hyperplasie. Bei klinischem Verdacht auf einen Lebervenenverschluss soll Azathioprin dauerhaft abgesetzt werden. In einigen Fällen konnte durch Absetzen der Behandlung mit Azathioprin eine vorübergehende oder andauernde Erholung der histologischen Leberveränderungen und ihrer Symptomatik erreicht werden.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Haarausfall

In einigen Fällen wurde bei Patienten, die Azathioprin und andere Immunsuppressiva erhielten, über Haarausfall berichtet. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Behandlung ein. Der Zusammenhang zwischen Haarausfall und der Azathioprin-Behandlung ist noch unklar.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 und Blutungen sind die häufigsten Anzeichen einer Überdosierung mit Azathioprin und beruhen auf einer Knochenmarkdepression, die ihr Maximum nach 9 bis 14 Tagen erreicht.

Diese Symptome sind eher nach chronischer Überdosierung als nach einer zu hohen Einzeldosis zu erwarten. Es liegt ein Bericht über einen Patienten vor, der eine Überdosis von 7,5 g Azathioprin als Einzeldosis eingenommen hatte. Sofort auftretende toxische Wirkungen dieser Überdosierung waren Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, gefolgt von leichter Leukozytopenie und einer geringfügigen Störung der Leberfunktion. Die Erholung des Patienten war komplikationslos.

#### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot. Magenspülungen wurden durchgeführt. Eine anschließende Überwachung, einschließlich der Überwachung des Blutbildes, ist erforderlich, um alle auftretenden Nebenwirkungen umgehend behandeln zu können. Obwohl Azathioprin teilweise dialysierbar ist, ist der Stellenwert einer Dialyse bei Patienten, die eine Überdosis von Azathioprin eingenommen haben, nicht bekannt.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva  
ATC-Code: L04AX01

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

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

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

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

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach Einnahme einer Dosis erreicht.

Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden. Lediglich 30 % des Arzneimittels werden an Plasmaproteine gebunden. 12,5 % gehen in die Zerebrospinalflüssigkeit über.

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

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

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Dosis notwendig sein, wahrscheinlich da die Ausschei-

derung 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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Natriumstearylformurat (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.

Azafalk® 50mg Filmtabletten:  
Die Packungen enthalten 50 [N 2] oder 100 [N 3] Filmtabletten

Azafalk® 75mg und 100mg Filmtabletten:  
Die Packungen enthalten 20 [N 1], 50 [N 2] oder 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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt