

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zytrim® 50 mg  
 Zytrim® 25 mg

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Azathioprin

Jede Tablette Zytrim® 50 mg enthält 50 mg Azathioprin.

Jede Tablette Zytrim® 25 mg enthält 25 mg Azathioprin.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

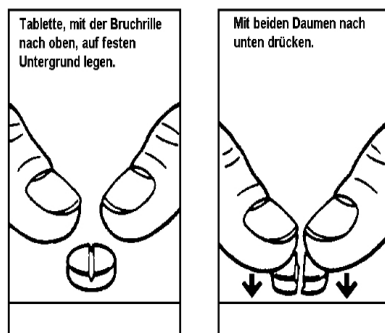
## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Zytrim® 50 mg: Hellgelbe, bikonvexe Tabletten mit Filmüberzug von ca. 8 mm Durchmesser und mit der Prägung „AE 50“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Die Teilung der Tablette ist einfach, wenn die Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine harte Unterlage (z. B. Tisch) gelegt und mit beiden Daumen auf die linke und rechte Seite der Tablette gedrückt wird (siehe Abbildung). Eine Halbierung der Filmtablette sollte jedoch vermieden werden, außer wenn dies für das ausschleichende Absetzen notwendig ist.



Zytrim® 25 mg: Hellgelbe, bikonvexe Tabletten mit Filmüberzug von ca. 6 mm Durchmesser und mit der Prägung „AE25“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:

- schwere akute rheumatoide Arthritis, die nicht mit einer weniger toxischen Basis-Therapie (disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARD) kontrolliert werden kann
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Autoimmunhepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- refraktäre autoimmune hämolytische Anämie
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Zytrim® 50 mg, bzw. Zytrim® 25 mg ist zur oralen Anwendung bestimmt. Die Filmtablette(n) sollte(n) unzerkaut zusammen mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) geschluckt werden. Die Einnahme sollte während den Mahlzeiten erfolgen.

#### Transplantation

In Abhängigkeit vom gewählten immunsuppressiven Regime wird gewöhnlich eine Anfangsdosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag oral gegeben.

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

#### Andere Anwendungsgebiete

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1–3 mg/kg Körpergewicht/Tag und soll an das klinische Ansprechen (das u. U. erst nach Wochen oder Monaten erkennbar ist) und die hämatologische Verträglichkeit angepasst werden. Eine schrittweise Steigerung der Dosis (wöchentliche Steigerung um 25 oder 50 mg) kann möglicherweise das Auftreten einiger leichter Nebenwirkungen verhindern und wird daher empfohlen. Für die Behandlung der Autoimmunhepatitis liegt die Dosis gewöhnlich zwischen 1,0 und 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wenn die therapeutische Wirkung eingetreten ist, soll eine Reduzierung auf die niedrigste Dosis, mit der die Wirkung erhalten werden kann, in Erwägung gezogen werden. Wenn nach 3–6-monatiger Behandlung keine Besserung eintritt, soll in Erwägung gezogen werden, das Arzneimittel abzusetzen. Die nötige Erhaltungsdosis kann je nach Indikation und individueller Reaktion des Patienten sowie der hämatologischen Toleranz zwischen weniger als 1 mg und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen.

#### Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nieren- und/oder leichter bis mäßig schwerer Leberfunktionsstörung sollten die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosisbereichs liegen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist Azathioprin kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Für den Einsatz von Azathioprin bei der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), des systemischen Lupus

erythematodes, einer Dermatomyositis oder einer Polyarteriitis nodosa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. In Bezug auf die anderen Indikationen gelten die Dosisempfehlungen gleichermaßen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Spezielle Informationen über die Verträglichkeit von Azathioprin bei älteren Patienten liegen nicht vor. Es wird empfohlen, das Arzneimittel im unteren Bereich des normalen Dosisbereichs zu dosieren (zur Kontrolle des Blutbildes siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin angewendet werden, muss die Azathioprinosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Es kann Wochen bis Monate dauern bis die therapeutische Wirkung eintritt. Das Arzneimittel kann zur Langzeittherapie angewendet werden, sofern der Patient es verträgt.

Bei rheumatoider Arthritis und bestimmten hämatologischen Erkrankungen kann die Behandlung nach einer gewissen Zeit ohne Probleme beendet werden.

Die Behandlung mit Zytrim® sollte immer ausschleichend und unter engmaschiger Überwachung beendet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Infektionen
- Schwere Störung der Leber- oder Knochenmarksfunktion
- Pankreatitis
- Impfung mit Lebendvakzinen insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber
- Schwangerschaft, sofern die Risiken den Nutzen übertreffen (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

a) Die Anwendung von Azathioprin ist potentiell mit gesundheitlichen Risiken verbunden, deshalb soll es nur verordnet werden, wenn der Patient hinsichtlich toxischer Wirkungen während der gesamten Therapie ausreichend überwacht werden kann. Während der ersten 8 Wochen der Behandlung sollte mindestens einmal pro Woche ein Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung angefertigt werden. Das Blutbild sollte häufiger kontrolliert werden

- wenn hohe Dosen eingesetzt werden
- bei älteren Patienten
- bei Störungen der Nierenfunktion
- bei leichten bis mäßig schweren Störungen der Leberfunktion (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2)
- bei leichten bis mäßig schweren Störungen der Knochenmarksfunktion (siehe auch Abschnitt 4.2)
- bei Patienten mit Hypersplenismus

Nach 8 Wochen kann die Häufigkeit der Blutuntersuchungen reduziert werden. Es wird empfohlen, monatlich ein vollständiges Blutbild anzufertigen, mindestens jedoch alle drei Monate.

Die Patienten müssen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über Ulzera im Rachenbereich, Fieber, Infektionen, Blutergüsse, Blutungen oder andere Anzeichen einer Myelosuppression zu informieren.

- b) Besonders bei Patienten mit Funktionsstörungen der Leber, sollte die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.
- c) Eine engmaschige Überwachung des Blutbildes ist erforderlich, wenn Azathioprin zusammen angewendet wird mit
  - Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
  - Aminosalicylsäurederivaten, wie z.B. Mesalazin, Olsalazin oder Sulfasalazin (siehe Abschnitt 4.5)
  - ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin (siehe Abschnitt 4.5)
  - Arzneistoffen mit zytotoxischen/myelosuppressiven Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)
- d) Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.8) haben das sofortige Absetzen von Azathioprin und gegebenenfalls die Unterstützung des Kreislaufs bei der Mehrheit der Fälle zur Besserung geführt. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Arzneimittel sollte Azathioprin nicht weiter angewendet werden.
- e) Ungefähr 10 % der Patienten weisen auf Grund eines genetischen Polymorphismus einen Mangel an Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) auf. Daher können sie Azathioprin u.U. nicht vollständig metabolisieren und sind deshalb einer höheren myelotoxischen Wirkung ausgesetzt. Besondere Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäurederivaten, einschließlich Sulfasalazin, die das Enzym TPMT hemmen, angezeigt. Um einen möglichen Mangel an Thiopurin-Transferase zu ermitteln, ist es möglich, vor der Anwendung des Arzneimittels, die TPMT-Aktivität phänotypisch oder genotypisch zu bestimmen.
- f) Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Azathioprin bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (Lesch-Nyhan-Syndrom) nicht wirksam ist. Azathioprin sollte daher bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden.
- g) Wenn Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol gleichzeitig mit Azathioprin angewendet werden, muss die Azathioprin-dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- h) Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn Azathioprin gleichzeitig mit neuromuskulär wirkenden Arzneistoffen, wie Tubocurarin oder Suxamethonium angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). Azathioprin kann auch die neuromuskuläre Blockade

durch depolarisierende Substanzen, wie Suxamethonium, verstärken. Die Patienten sollen angewiesen werden, vor einer Operation ihren Anästhesisten über ihre Behandlung mit Azathioprin zu informieren.

- i) Wenn Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Azathioprin eingesetzt werden, soll die Blutgerinnung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5).
- j) Das Absetzen von Azathioprin kann z.B. bei systemischem Lupus erythematodes mit Nephritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Autoimmunhepatitis zu einer gravierenden Verschlechterung des Zustandes führen.
- k) Die Behandlung mit Azathioprin sollte immer ausschließlich unter engmaschiger Überwachung beendet werden.
- l) Bei Immunisierungen mit inaktivierten Vakzinen oder Toxoid-Impfstoffen während der Therapie mit Azathioprin sollte der Impferfolg immer anhand einer Titerbestimmung überprüft werden.
- m) Unter der Behandlung mit Azathioprin ist eine erhöhte Anzahl von Hauttumoren, vor allem an Stellen, die der Sonne ausgesetzt waren, aufgetreten. Die Patienten sollten vor übermäßiger Sonnen- oder UV-Strahlung gewarnt werden. Die Haut sollte regelmäßig untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).
- n) Seltene Fälle von hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen (einer sehr seltenen Form des Non-Hodgkin-Lymphoms) wurden bei adoleszenten und jungen erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn beschrieben, die mit Infliximab behandelt wurden. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und verläuft meistens tödlich. Alle diese hepatosplenalen T-Zell-Lymphome unter Infliximab traten bei Patienten auf, die gleichzeitig Azathioprin oder 6-Mercaptopurin (6-MP) erhielten (siehe Abschnitt 4.8).
- o) Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit unbehandelten akuten Infektionen (siehe auch Abschnitt 4.3).
- p) Bei gleichzeitiger zytotoxischer Therapie sollte Azathioprin nur unter ärztlicher Beobachtung eingesetzt werden.

#### Fertilität

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollen während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfängnisverhütende Maßnahmen treffen.

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 Intrauterinpestare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anzuraten.

Nur Zytrim® 50 mg:

Wenn die Filmtablette halbiert werden muss, muss ein Kontakt der Haut mit Tablettenstaub oder den Bruchflächen vermieden werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

- a) Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol haben durch Blockade des Enzyms Xanthinoxidase eine hemmende Wirkung auf den Metabolismus von Azathioprin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol zusammen mit Azathioprin muss die Azathioprin-dosis auf ein Viertel der normalen Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- b) Klinische Hinweise deuten darauf hin, dass Azathioprin die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Curare, d-Tubocurarin und Pancuronium antagonisiert. Experimentelle Daten bestätigen, dass Azathioprin die neuromuskuläre Blockade durch d-Tubocurarin aufhebt und die neuromuskuläre Blockade durch Suxamethonium verstärkt (siehe Abschnitt 4.4).
- c) Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus, muss ein erhöhtes Risiko einer übermäßigen Immunsuppression berücksichtigt werden.
- d) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit Aminosalicylsäurederivaten wie Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin besteht infolge der Hemmung des Abbaus von Azathioprin in der Leber das Risiko einer erhöhten myelosuppressiven Wirkung durch Azathioprin (siehe Abschnitt 4.4).
- e) Bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin mit Warfarin und Phenprocoumon wurde eine Hemmung der gerinnungshemmenden Wirkung beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
- f) Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und ACE-Hemmern, Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol), Cimetidin oder Indometacin erhöht das Risiko einer Myelosuppression (siehe Abschnitt 4.4).
- g) Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneistoffen mit myelosuppressiven/zytotoxischen Eigenschaften kann die myelotoxische Wirkung verstärken. Das gilt auch für myelosuppressive Behandlungen, die nur kurze Zeit vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin beendet wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- h) In vitro wurde an menschlichem Lebergewebe gezeigt, dass Furosemid den Abbau von Azathioprin behindert. Die klinische Signifikanz ist jedoch nicht bekannt.
- i) Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin kann eine atypische und möglicherweise schädliche Reaktion auf Lebendvakzine hervorrufen. Auf Grund von theoretischen Überlegungen ist da-

her die Anwendung von Lebendvakzinen während der Therapie mit Azathioprin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- j) Eine verminderte Reaktion auf abgetötete Vakzine ist wahrscheinlich. Eine derartige Reaktion auf einen Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten, die mit Azathioprin und Steroiden in Kombination behandelt wurden, beobachtet. Eine kleine klinische Studie hat gezeigt, dass Azathioprin in der üblicherweise eingesetzten Dosierung die Wirkung eines polyvalenten Pneumokokken-Impfstoffes nicht nachteilig beeinflusst. Dies wurde anhand der mittleren gegen das Kapselantigen gerichteten Antikörperkonzentration überprüft (siehe Abschnitt 4.4).
- k) Eine gleichzeitige Behandlung mit Infliximab und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei adoleszenten und jungen erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn, kann in seltenen Fällen zu einem hepato-splenalen T-Zell-Lymphom (einer sehr seltenen Form des Non-Hodgkin-Lymphoms) führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Azathioprin darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko Abwägung eingesetzt werden. Im Tierversuch erwies sich Azathioprin als teratogen und embryotoxisch (siehe Abschnitt 5.3). Azathioprin und seine Metaboliten erscheinen nach Einnahme durch die Mutter in niedrigen Konzentrationen im fetalen Blutkreislauf und in der Amnionflüssigkeit. Leukopenie und/oder Thrombozytopenie wurde bei einer Reihe von Neugeborenen festgestellt, deren Mütter Azathioprin während der Schwangerschaft einnahmen. Eine besonders sorgfältige hämatologische Überwachung der Mutter und eine Dosisreduktion im Fall einer Leukopenie ist während der Schwangerschaft anzuraten.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten im reproduktiven Alter sollen, während der Anwendung von Azathioprin und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende, empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. 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 Intrauterinpestare (Spirale, Kupfer-T) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Daher sind andere oder zusätzliche empfängnis-verhütende Maßnahmen anzuraten. Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Immunreaktion wurde bei intrauterin exponierten Neugeborenen mit Azathioprin in Kombination mit Prednison festgestellt. Bei einer Kombination von Azathioprin und Prednisolon wurde über intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt berichtet. Die Langzeitkonsequenzen dieser Effekte sind noch nicht endgültig bekannt, jedoch haben sich für viele Kinder über 10 Jahre, die in utero der Substanz ausgesetzt waren, bisher keine negativen Konsequenzen ergeben.

##### Stillzeit

6-Mercaptopurin, der aktive Metabolit von Azathioprin wurde im Kolostrum und in der Muttermilch von Frauen nachgewiesen, die mit Azathioprin behandelt wurden. Deshalb darf während einer Therapie mit Azathioprin nicht gestillt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Erfahrungsgemäß treten bei ca. 15 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Art, Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können von Dosis und Dauer der Azathioprin-Behandlung sowie von der zugrunde liegenden Erkrankung oder den gleichzeitigen Behandlungen des Patienten abhängen.

Die wichtigste unerwünschte Wirkung unter Azathioprin ist eine Dosis-abhängige, im Allgemeinen reversible Unterdrückung der Knochenmarksfunktion, die sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie äußert. Eine Leukopenie kann bei mehr als 50 % der Patienten auftreten, die mit üblichen Azathioprin-Dosierungen behandelt werden. Andere Anzeichen einer Knochenmarksdepression, wie Thrombozytopenie, Anämie, Makrozytose oder megaloblastische Veränderungen des Knochenmarks treten weniger häufig auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 10\%$ )

Häufig ( $\geq 1\% - < 10\%$ )

Gelegentlich ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ )

Selten ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ )

Sehr selten ( $< 0,01\%$  oder unbekannt)

Art und Häufigkeit der unerwünschten Azathioprinwirkungen sind in der Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst.

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für Patienten, die Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten bzw. erhalten haben, besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit viralen, mykotischen, bakteriellen und anderen infektiösen Erregern. Diese Infektionen können teilweise schwerwiegend sein und im Einzelfall auch tödlich verlaufen. Neben opportunistischen Infektionen kann bei immunsupprimierten Patienten auch eine Reaktivierung bereits bestehender Infektionen auftreten. Beim Auftreten von Infektionen sollte erwogen werden, die Azathioprin-Dosis zu reduzieren bzw. die Behandlung mit Azathioprin zu unterbrechen und gleichzeitig eine antiinfektiöse Therapie einzuleiten.

##### Erkrankungen des Immunsystems

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion haben das sofortige Absetzen von Azathioprin und gegebenenfalls die Unterstützung des Kreislaufs bei der Mehrheit der Fälle zur Besserung geführt. Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Arz-

neimittel soll Azathioprin nicht weiter angewendet werden.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Obwohl Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Hämatopoese am häufigsten bei Therapiebeginn auftreten, wurde auch über ein späteres Auftreten berichtet. Es wird daher empfohlen, auch bei stabil eingestellten Langzeitpatienten das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4). Prädisponierend für die Knochenmarkstoxizität von Azathioprin sind TPMT-Mangel sowie eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Magen-Darm-Beschwerden können möglicherweise durch Anwendung in über den Tag verteilten Dosen und/oder durch Einnahme mit den Mahlzeiten vermindert werden.

Es sollte bedacht werden, dass eine Verschlimmerung der Diarrhoen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch im Zusammenhang mit der Azathioprin-Behandlung stehen könnte.

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Eine seltene, aber lebensbedrohliche veno-okklusive Lebererkrankung wurde bei chronischer Einnahme von Azathioprin hauptsächlich bei Transplantationspatienten beschrieben. In einigen Fällen konnte durch Absetzen von Azathioprin eine temporäre oder beständige Erholung der veränderten Leberhistologie und ihrer Symptomatik erreicht werden.

Cholestase und Störungen der Leberfunktion sind im Allgemeinen nach Absetzen von Azathioprin reversibel.

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

Sowohl bei der Anwendung nach Transplantation als auch im Zusammenhang mit anderen Indikationen besteht ein erhöhtes Tumorrisiko. Jedoch sind die Dosierungen bei Indikationen im Zusammenhang mit Transplantationen am höchsten. Daher ist das Tumorrisiko beim Einsatz von Azathioprin zur Behandlung von Transplantationen höher als beim Einsatz in anderen Indikationen. Welche Art von Tumoren sich bildet hängt jedoch nicht von der Indikation ab. Tumore bilden sich typischerweise unter immunsuppressiven Bedingungen (induziert durch Onkoviren oder natürliche Bestrahlung).

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall wurde in einigen Fällen bei Patienten, die Azathioprin allein oder zusammen mit anderen Immunsuppressiva erhielten, beschrieben. In vielen Fällen trat eine spontane Besserung trotz Weiterführung der Therapie ein.

##### 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,

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen treten bei 20 % der nieren-transplantierten Patienten auf (RH: renal homograft)	erhöhte Infektionsanfälligkeit bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen	Infektionen treten bei < 1 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) auf.		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Bei bis zu 2,8 % der RH-Patienten, signifikant weniger oder nicht bekannt bei anderen Indikationen (mit abnehmender Häufigkeit): Hautkarzinom der squamösen Zellen, Non-Hodgkin Lymphom, Zervixkarzinom, Kaposi Sarkom, Karzinom der Vulva.	Posttransplantations lymphoproliferative Erkrankung	Seltene Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen (einer sehr seltenen Form des Non-Hodgkin-Lymphoms) wurden bei adoleszenten und jungen erwachsenen Patienten mit Morbus Crohn beschrieben, die gleichzeitig mit Infliximab und Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).	Akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome und andere Formen von Neoplasien
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie – bei > 50 % der RH-Patienten (signifikant bei 16 %) – bei 28 % der RA-Patienten – bei 15 % der Crohn Patienten	Thrombozytopenie, Anämie. Signifikante Leukopenie bei 5,3 % der RA-Patienten.		Granulozytopenie, Panzytopenie und aplastische Anämie, megaloblastische Anämie, Erythrozyten Hypoplasie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Reversible interstitielle Pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Anorexie mit gelegentlichem Erbrechen (bei 12 % der RA-Patienten)	Pankreatitis (0,2–8 %) am häufigsten bei Organtransplantatempfängern und bei Morbus Crohn Patienten	Steatorrhoe. Diarrhoe.	Gastroduodenale Ulzerationen, intestinale Blutungen, Nekrose oder Perforation. Colitis, Divertikulitis. Diese Komplikationen treten nur nach Transplantationen auf. Die Ätiologie ist unklar, jedoch dürfte die gleichzeitige Behandlung mit Steroiden eine Rolle spielen.	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberfunktionsstörungen. Unterschiedliche Krankheitsbilder einschließlich Cholestase, destruktive Cholangitis, Peliosis hepatis, Fibrose des Disse-Raumes, noduläre regenerative Hyperplasie bei 3–10 % der RH-Patienten.	Hepatotoxizität tritt bei < 1 % der RA-Patienten auf.	Lebensbedrohliche veno-okklusive Lebererkrankung.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. allgemeines Unwohlsein, niedriger Blutdruck, Schwindel, Leukozytose, Exanthem, schwere Übelkeit und Erbrechen, Diarrhöe, Fieber, Rigor, Schüttelfrost, Ausschlag, Myalgie, Arthralgie, Vaskulitis, Nierenfunktionsstörung, Anstieg der Leberenzyme.		Letale Überempfindlichkeitsreaktionen



jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

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

#### 4.9 Überdosierung

Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung ist eine Knochenmarksuppression, die ihr Maximum meistens 9–19 Tage nach der Überdosierung erreicht. Die Hauptsymptome einer Knochenmarksuppression sind Ulzeration des Rachens, Fieber und Infekte. Weiterhin können Blutergüsse, Blutungen und Müdigkeit auftreten. Eine hohe Einzeldosis Azathioprin wirkt weniger toxisch als eine chronische geringe Überdosierung (z. B. durch Verordnung). Obwohl die Besserung verzögert eintreten kann, tritt sie normalerweise ab Tag 12 nach der Überdosierung ein, vorausgesetzt der Patient hat zwischenzeitlich keine weitere hohe Dosis eingenommen.

Für Azathioprin existiert kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung sollen insbesondere das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden. Azathioprin ist dialysierbar. Deshalb kann die Dialyse zur Behandlung in schweren Fällen eingesetzt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: sonstige Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AX01

Azathioprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder allein oder häufiger in Kombination mit anderen Arzneistoffen (normalerweise Steroiden), die die Immunantwort beeinflussen, eingesetzt.

Azathioprin ist ein Imidazol-Derivat von 6-Mercaptopurin (6-MP). Es wird in vivo rasch in 6-MP und 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol gespalten. 6-MP passiert rasch die Zellmembranen und wird intrazellulär in eine Anzahl von Purin-Thio-Analoga umgewandelt. Zu diesen gehört auch das aktive Hauptnukleotid Thioinosinsäure. Die Wirkung des Methylnitroimidazol-Spaltproduktes ist bisher nicht eindeutig geklärt. In verschiedenen Systemen scheint es jedoch die Aktivität von Azathioprin im Vergleich zu 6-MP zu modifizieren.

Azathioprin beeinflusst sowohl die Immunantwort als auch das Tumorwachstum. Es wird in erster Linie zur Unterdrückung der Immunantwort eingesetzt. Der genaue Mechanismus für diese Wirkung ist nicht bekannt, jedoch wurden folgende Wirkungsmechanismen postuliert:

- Das freigesetzte 6-MP wirkt als Purin-Antimetabolit
- Die mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung
- Die Hemmung mehrerer Stoffwechselwege der Nukleinsäuresynthese und

dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität von immunkompetenten Zellen (B- und T-Lymphozyten)

- Schädigung der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Einbau der Purin-Thioanaloga

Tiede et al. (2003) haben gezeigt, dass Azathioprin und seine Metaboliten eine Rolle bei der Regulation der Apoptose der T-Zellen, hauptsächlich der CD45RO Gedächtnis T-Zellen spielen. Dies lässt vermuten, dass Azathioprin bei Autoimmunerkrankungen und bei chronisch entzündlichen Erkrankungen in erster Linie durch die Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen wirksam ist.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Einnahme wird Azathioprin gut resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Azathioprin wird rasch im Körper verteilt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden. Nur 30 % des Arzneistoffs liegen an Plasmaproteine gebunden vor, 12,5 % treten in die Cerebrospinalflüssigkeit ein.

Azathioprin wird zum größten Teil zu 6-Thioinosinsäure und Methylmercaptapurin-Ribonukleotid, die teilweise für die Wirkung des Arzneistoffs verantwortlich sind, metabolisiert.

Die Wirkung in vivo wird durch Methylnitroimidazol, einen weiteren Metaboliten, verkompliziert.

Bis zu 50 % einer Dosis werden mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden, ca. 10 % in unveränderter Form. Nur 12,6 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden mit dem Stuhl ausgeschieden. Es gibt keinen Hinweis auf einen enterohepatischen Kreislauf. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisreduzierung notwendig sein, da die Ausscheidung der aktiven Metaboliten reduziert ist.

Auch bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist der Metabolismus von Azathioprin verändert. Die Umwandlung in die wirksame Form ist vermindert und besonders der Abbau zu eliminierbaren Metaboliten ist verringert (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 oder Embryoletalität wurden in mehreren Tierarten mit unterschiedlicher Empfindlichkeit beobachtet.

Bei Kaninchen rief eine Dosis von 5–15 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 6–14 der Trächtigkeit Fehlbildungen am Skelett hervor. Bei Mäusen und Ratten führten 1–2 mg/kg Körpergewicht/Tag an den Tagen 3–12 zum Absterben der Embryonen. In einer Reihe von in-vitro- und in-vivo-Tests zur Genotoxizität erwies sich Azathioprin als mutagen.

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität von Azathioprin an Mäusen und Ratten, in de-

nen Azathioprin bis zum 2-fachen der entsprechenden humantherapeutischen Dosierung verabreicht wurde, traten vermehrt Lymphosarkome (Maus) und Plattenepithelzelltumore und Karzinome (Ratte) auf.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, D-Mannitol; Maisstärke, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Octadecylhydrogenfumarat-Natriumsalz.

##### Filmüberzug:

Hypromellose, Propylenglycol.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung bzw. das Behältnis im Umkarton lagern. Nicht über 25 °C lagern!

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterstreifen

Zytrim® 50 mg

Packung mit 50 Filmtabletten N 2

Packung mit 100 Filmtabletten N 3

Zytrim® 25 mg

Packung mit 100 Filmtabletten N 3

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit Tabletten mit unbeschädigtem Filmüberzug besteht kein Risiko. In diesem Fall besteht keine Notwendigkeit für spezielle Vorsichtsmaßnahmen.

Dagegen sollte die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe in strikter Übereinstimmung mit den Richtlinien erfolgen, wenn die Tabletten durch das Pflegepersonal halbiert wurden.

Überschüssige Arzneimittel sollten ebenso wie kontaminierte Hilfsmittel vorübergehend in deutlich gekennzeichneten Behältern aufbewahrt und sicher entsorgt werden. Es wird die Hochtemperatur-Verbrennung empfohlen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH  
 Eberhard-Finckh-Str. 55  
 89075 Ulm

Telefon: (0731)/7047-0  
 Telefax: (0731)/7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:  
 (0731) 440 11

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

Zytrim® 50 mg 47313.01.00  
 Zytrim® 25 mg 47313.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/DATUM DER  
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

05.04.2000/18.03.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

August 2013

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt