

# Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Azathioprin

## Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Azathioprin Heumann und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Azathioprin Heumann beachten?
3. Wie ist Azathioprin Heumann einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Azathioprin Heumann aufzubewahren?
6. Weitere Informationen.

### 1. Was ist Azathioprin Heumann und wofür wird es angewendet?

Azathioprin Heumann ist ein Mittel zur Unterdrückung bzw. Abschwächung der körpereigenen Abwehrreaktion (Immunreaktion).

#### Azathioprin Heumann wird angewendet

- als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Substanzen, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen.
  - zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion bei Patienten nach Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas von nicht verwandten Spendern in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken.
- Allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Behandlungsmethoden ist Azathioprin angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen oder von ihnen abhängig sind, und bei denen trotz Behandlung mit hohen Steroid-Dosen keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:
- schwere aktive rheumatoide Arthritis, die durch Basistherapeutika (DMARDs) mit geringeren gesundheitlichen Risiken nicht kontrolliert werden kann
  - schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
  - systemischer Lupus erythematoses
  - Dermatomyositis
  - chronische Leberentzündung (autoimmune chronisch aktive Hepatitis)
  - bestimmte immunologische Erkrankungen (so genannte Kollagenosen)
  - Polyarteriitis nodosa
- Erkrankung des Blutes verbunden mit einer Zerstörung der roten Blutkörperchen (refraktäre autoimmune hämolytische Anämie hervorgerufen durch IgG Wärmekörperchen)
- Hautblutungen aufgrund einer Schädigung der Blutplättchen und Verringerung ihrer Anzahl (chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura).

### 2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Azathioprin Heumann beachten?

#### Azathioprin Heumann darf nicht eingenommen werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Abbauprodukt von Azathioprin) oder einem der sonstigen Bestandteile von Azathioprin Heumann
- schweren Infektionen
- schwerer Einschränkung der Leber- oder Knochenmarkfunktion
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Impfung mit Lebendimpfstoffen, insbesondere Tuberkulose- (BCG), Pocken-, Gelbfieberimpfung
- Schwangerschaft, außer wenn der Nutzen größer ist als das Risiko
- Stillzeit (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

#### Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich

##### Zu Beginn der Behandlung

Während der ersten 8 Wochen der Therapie soll ein vollständiges Blutbild, einschließlich Zählung der Blutplättchen, mindestens einmal wöchentlich angefertigt werden. Es soll häufiger kontrolliert werden:

- wenn Sie hohe Dosen erhalten
- bei älteren Patienten
- wenn bei Ihnen die Nierenfunktion eingeschränkt ist
- wenn bei Ihnen die Leberfunktion leicht bis mäßig eingeschränkt ist
- wenn bei Ihnen die Knochenmarkfunktion leicht bis mäßig eingeschränkt ist
- bei Überfunktion der Milz.

Nach 8 Wochen soll das Blutbild einmal pro Monat, mindestens jedoch alle drei Monate, kontrolliert werden.

##### Informieren Sie sofort Ihren Arzt

- wenn bei Ihnen Anzeichen für eine gestörte Bildung von Blutzellen, wie Geschwüre im Rachenbereich, Fieber, ungeklärte Infektionen oder starke Abgeschlagenheit auftreten.
- wenn Ihre Leberfunktion beeinträchtigt ist. Die Leberfunktion soll dann regelmäßig kontrolliert werden.
- wenn Sie neben Azathioprin folgende Arzneimittel, oder Arzneimittel aus folgenden Präparatgruppen erhalten:
  - Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol (Mittel zur Behandlung von Gicht)
  - Aminosalicylsäure-Derivate wie z. B. Mesalazin, Olasalazin oder Sulfasalazin (Mittel zur Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen)
  - ACE-Hemmer (bestimmte Mittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Antibiotikum), Cimetidin (Mittel gegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre) oder Indometacin (Rheumamittel)
  - Mittel, mit zellschädigenden/knochenmarkunterdrückenden Eigenschaften. In diesen Fällen soll das Blutbild engmaschig kontrolliert werden.
- wenn bei Ihnen eine bestimmte Abbaustörung für Azathioprin besteht (Mangel an dem Enzym Thiopurin-Methyl-Transferase). Dabei kann es zu einer verstärkten Knochenmarkschädigung durch Azathioprin kommen (siehe „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Besondere Vorsicht ist angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Aminosalicylsäure-Derivaten einschließlich Sulfasalazin, die dieses Enzym hemmen. Wenn möglich, soll ein Bluttest vor Beginn der Behandlung mit Azathioprin erfolgen, um einen möglichen Mangel an diesem Enzym festzustellen.
- wenn Sie an einem Lesch-Nyhan-Syndrom leiden (erblicher Mangel an dem Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase). Möglicherweise ist Azathioprin bei dieser Stoffwechselstörung nicht wirksam, und soll daher in diesem Fall nicht angewendet werden.
- bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol und/oder Thiopurinol (Mittel zur Behandlung von Gicht). Die Dosis von Azathioprin muss dann auf ein Viertel der normalen Dosis verringert werden (siehe „Wie ist Azathioprin einzunehmen?“ und „Bei Einnahme von Azathioprin Heumann mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn bei Ihnen für eine Narkose Mittel zur Muskelerlähmung eingesetzt werden sollen (siehe „Bei Einnahme von Azathioprin Heumann mit anderen Arzneimitteln“). Informieren Sie bei einer bevorstehenden Operation Ihren zuständigen Narkosearzt über Ihre Behandlung mit Azathioprin.
- wenn Sie bestimmte blutverdünnende Mittel (Cumarinderivate, z. B. Phenprocoumon) zusammen mit Azathioprin Heumann einnehmen. Die Blutgerinnung soll dann engmaschig überwacht werden (siehe „Bei Einnahme von Azathioprin Heumann mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie die Behandlung mit Azathioprin unterbrechen oder beenden möchten. Die Therapie soll immer ausschließlich unter engmaschiger ärztlicher Überwachung beendet werden. Bei

eigenen Erkrankungen kann das Absetzen einer wirksamen Behandlung zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Zustandes führen. Sprechen Sie deshalb vorher unbedingt mit Ihrem Arzt.

- wenn Sie bestimmte Impfungen erhalten (inaktivierte oder Toxoidimpfstoffe). Der Impferfolg soll dann immer durch Blutuntersuchungen kontrolliert werden.
- wenn Sie verstärkter Sonnen- beziehungsweise UV-Strahlung ausgesetzt sind. Bei Einnahme von Azathioprin tritt vermehrt Hautkrebs auf, vorwiegend auf Hautpartien, die der Sonne ausgesetzt waren. Vermeiden Sie daher unnötige Sonnen- und UV-Einstrahlung und lassen Sie Ihre Haut regelmäßig untersuchen!
- wenn Sie an einer unbehandelten akuten Infektion leiden (siehe auch „Azathioprin Heumann darf nicht eingenommen werden“).

Wie bei anderen Behandlungen zur Unterdrückung der Immunreaktion, kann es unter Azathioprin Heumann vermehrt zu bösartigen Geschwüsten (Tumoren) kommen (siehe „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

#### Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

Eine Verbesserung der chronisch eingeschränkten Nierenfunktion nach Nierentransplantation mit gleichzeitiger Einnahme von Azathioprin Filmtabletten hatte bei männlichen und weiblichen Patienten erhöhte Fruchtbarkeit zur Folge (empfangnisverhütende Maßnahmen siehe unter „Schwangerschaft und Stillzeit“).

#### Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel

Bei unbeschädigtem Filmüberzug ist die Handhabung der Azathioprin Filmtabletten nicht mit besonderen Risiken verbunden, und es sind keine zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen erforderlich. Bei Halbierung der Filmtabletten sollen allerdings die Richtlinien für den Umgang mit zellschädigenden Substanzen streng befolgt werden. Azathioprin ist erbgutverändernd und potentiell krebserzeugend. Beim Umgang mit dieser Substanz müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Dies soll insbesondere bei schwangerem weiblichem Pflegepersonal berücksichtigt werden.

#### Kinder

Für die Behandlung der chronischen Gelenkentzündung (juvenile chronische Polyarthritis), der Dermatomyositis und Polyarteriitis nodosa sowie des systemischen Lupus erythematoses mit Azathioprin liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Anwendung von Azathioprin Heumann bei Kindern und Jugendlichen zu empfehlen.

#### Bei Einnahme von Azathioprin Heumann mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneimittel bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Azathioprin beeinflusst werden:

- Allopurinol, Oxipurinol und Thiopurinol hemmen den Abbau von Azathioprin (siehe unter „Wie ist Azathioprin Heumann einzunehmen?“).
- Azathioprin kann die Wirkung folgender Arzneimittel, die in der Narkose zur Muskelerlähmung eingesetzt werden, verändern: Die Wirkung von d-Tubocurarin und ähnlich wirkenden Mitteln (nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien) wird abgeschwächt. Die Wirkung von Succinylcholin und ähnlich wirkenden Mitteln (depolarisierende Muskelrelaxanzien) wird verstärkt (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).
- Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, wie z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus, muss das Risiko einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems beachtet werden.
- Bei der Behandlung von Morbus Crohn (entzündliche Darmerkrankung) wurde eine Wechselwirkung zwischen Azathioprin und Infliximab beobachtet.
- Olasalazin, Mesalazin und Sulfasalazin (Mittel zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen) hemmen den Abbau von Azathioprin und können so die knochenmarkunterdrückende Wirkung von Azathioprin verstärken (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).
- Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (Mittel zur Blutverdünnung) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin vermindert werden (siehe auch Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).
- ACE-Hemmer (bestimmte Mittel zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzleistungsschwäche), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Antibiotikum), Cimetidin (Mittel gegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre) oder Indometacin (Rheumamittel) können die knochenmarkschädigende Wirkung von Azathioprin verstärken.
- Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit knochenmarkunterdrückenden/zellschädigenden Eigenschaften kann die knochenmarkschädigende Wirkung von Azathioprin verstärken. Dies gilt auch, wenn die Behandlung mit diesen Arzneimitteln kurz vor Beginn der Therapie mit Azathioprin beendet wurde.
- An menschlichem Lebergewebe wurde im Reagenzglas gezeigt, dass Furosemid (bestimmtes harntreibendes Mittel) die Verstoffwechslung von Azathioprin vermindert. Es ist nicht bekannt, ob dies eine Bedeutung für die Behandlung von Patienten hat.
- Azathioprin kann eine untypische und möglicherweise schädliche Reaktion auf Lebendimpfstoffe hervorrufen. Daher dürfen keine Lebendimpfstoffe während der Therapie mit Azathioprin angewendet werden.
- Eine verminderte Reaktion auf inaktivierte Impfstoffe ist wahrscheinlich; eine derartige Reaktion auf Hepatitis-B-Impfstoff wurde bei Patienten beobachtet, die mit einer Kombination von Azathioprin und Kortikosteroiden behandelt wurden. Aus einer kleinen klinischen Studie geht hervor, dass therapeutische Standarddosen von Azathioprin keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion auf Mehrfachimpfstoff gegen Pneumokokken haben.

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Azathioprin darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden. Nach Behandlung der Mutter wurden Azathioprin und seine Abbauprodukte in geringen Konzentrationen im fetalen Blut und im Fruchtwasser nachgewiesen.

In Tierstudien wurden Missbildungen und Fruchtschädigungen beobachtet.

Bei einem Teil der Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Azathioprin behandelt wurden, wurde über einen Mangel an weißen Blutkörperchen und/oder Blutplättchen berichtet.

Während der Schwangerschaft wird eine besonders sorgfältige Überwachung des Blutbildes angeraten.

Sowohl weibliche als auch männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter sollten während der Einnahme von Azathioprin, und bis mindestens 3 Monate nach Therapieende empfangnisverhütende Maßnahmen treffen. Dies gilt auch bei eingeschränkter Fruchtbarkeit aufgrund chronischer Harnvergiftung (Urämie), da sich diese nach einer Transplantation im Allgemeinen wieder normalisiert.

Fallberichte deuten darauf hin, dass Intrauterinpressare (Spirale, Kupfer-IUP) unter einer Azathioprin-Therapie versagen können. Deshalb wird empfohlen, andere empfangnisverhütende Methoden anzuwenden.

Eine vorübergehende Schwächung des Immunsystems wurde bei Neugeborenen beobachtet, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Azathioprin in Kombination mit Prednison behandelt wurden. Bei einer Kombination von Azathioprin und Prednison wurde über intrauterine Wachstumshemmung und vorzeitige Geburt berichtet.

Die Langzeitfolgen dieser Wirkungen sind nicht bekannt. Für viele Kinder über 10 Jahre, die während der Schwangerschaft Azathioprin ausgesetzt waren, haben sich jedoch bisher keine negativen Konsequenzen ergeben.

Während einer Therapie mit Azathioprin darf nicht gestillt werden, da im Körper gebildete Umwandlungsprodukte von Azathioprin in die Muttermilch übergehen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen von Azathioprin auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### 3. Wie ist Azathioprin Heumann einzunehmen?

Nehmen Sie Azathioprin Heumann immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten Sie täglich einnehmen sollen:

#### Transplantation

Abhängig vom Behandlungsschema kann am ersten Behandlungstag eine Dosis von bis zu 5 mg/kg Körpergewicht/Tag eingenommen werden.

Die Erhaltungsdosis liegt bei 1 - 4 mg/kg Körpergewicht/Tag, und muss den klinischen Erfordernissen und der Verträglichkeit in Bezug auf das Blutbild angepasst werden.

#### Andere Anwendungsgebiete

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis 1 - 3 mg/kg Körpergewicht/Tag, und soll der klinischen Wirkung (die unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten eintritt) und der Verträglichkeit in Bezug auf das Blutbild angepasst werden. Für die Behandlung der chronisch aktiven Leberentzündung liegt die Dosis in der Regel bei 1 - 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag. Wenn die therapeutische Wirkung eintritt, soll eine Reduzierung auf die niedrigste Dosis, mit der die Wirkung erhalten werden kann, in Erwägung gezogen werden. Wenn nach 3 - 6-monatiger Therapie keine Besserung eintritt, soll ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden. Die erforderliche Erhaltungsdosis kann zwischen weniger als 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 3 mg/kg Körpergewicht/Tag liegen.

#### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder einer leichten bis mäßigen Leberfunktionseinschränkung sollen die Dosen im unteren Bereich des normalen Dosisbereichs liegen. Azathioprin darf bei schweren Einschränkungen der Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe auch „Azathioprin Heumann darf nicht eingenommen werden“ und „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).

#### Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung der chronischen Gelenkentzündung (juvenile chronische Polyarthrit), der Dermatomyositis und Polyarthrit nodosa, sowie des systemischen Lupus erythematoses mit Azathioprin liegen keine ausreichenden Daten zum Beleg von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen vor. Daher wird die Anwendung von Azathioprin Heumann bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

#### Ältere Menschen

Es wird empfohlen, die Dosis für ältere Patienten im unteren Bereich der normalen Dosierung anzusetzen (zu Blutbildkontrollen siehe auch „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol muss die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel der normalen Dosis verringert werden (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Azathioprin Heumann ist erforderlich“).

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut zusammen mit mindestens einem Glas Flüssigkeit (200 ml) eingenommen werden. Die Einnahme der Tabletten soll zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen.

#### Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung muss vom Arzt festgelegt werden. Sie ist unter anderem abhängig vom Anwendungsgebiet, vom Ansprechen (therapeutischer Erfolg), vom klinischen Zustand und vom Blutbild des Patienten sowie der Art und Menge anderer, gleichzeitig angewendeter Arzneimittel.

Das Absetzen der Therapie mit Azathioprin soll langsam, unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Brechen Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Sie dürfen die Tabletten nur dann halbieren, wenn es für das schrittweise Absetzen notwendig ist (siehe auch „Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel“). Falls erforderlich, sollten für eine Langzeitanwendung andere Arzneimittel mit 25 mg Azathioprin angewendet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Azathioprin Heumann zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge Azathioprin Heumann eingenommen haben, als Sie sollten

Verstärken Sie bei Verdacht auf eine Überdosierung sofort einen Arzt, damit dieser über das weitere Vorgehen entscheiden kann. Die häufigste Auswirkung einer Überdosierung ist eine Hemmung der Knochenmarkfunktion, die meist 9 - 19 Tage nach der Einnahme ihren Höhepunkt erreicht. Die Hauptanzeichen einer Unterdrückung der Knochenmarkfunktion sind Geschwüre im Mund- und Rachenbereich, Fieber unklarer Herkunft und ungeklärte Infektionen. Außerdem können Blutergüsse, Blutungen und Abgeschlagenheit auftreten. Schädliche Wirkungen sind eher nach länger dauernder geringer Überdosierung (z. B. durch Verordnung etwas zu hoher Dosen durch den Arzt) als nach einer hohen Einzeldosis zu erwarten. Es gibt kein spezielles Gegenmittel. Im Falle einer Überdosierung müssen insbesondere das Blutbild und die Leberfunktion überwacht werden. Azathioprin kann bei schweren Vergiftungen mittels Blutwäsche (Hämodialyse) entfernt werden.

Wenn Sie die Einnahme von Azathioprin Heumann vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern nehmen Sie bei der nächsten Einnahme nur die verordnete Menge ein. Sollten Sie mehr als eine Einnahme vergessen haben, halten Sie Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Azathioprin Heumann abbrechen

Bei einigen Erkrankungen kann das Absetzen einer wirksamen Behandlung zu einer deutlichen Verschlechterung des Zustandes führen, z. B. bei systemischem Lupus erythematoses mit Nierenentzündung, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder autoimmuner Leberentzündung. Eine Unterbrechung oder Änderung der Dosierung soll nur auf ärztliche Anweisung erfolgen.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Azathioprin Heumann Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	mehr als 1 von 10 Behandelten
<b>Häufig</b>	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich</b>	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
<b>Selten</b>	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten</b>	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

**Bedeutsame Nebenwirkungen oder Zeichen, auf die Sie achten sollten, und Maßnahmen, wenn Sie betroffen sind**

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Treten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion bei Ihnen auf, sollten Sie die Einnahme von Azathioprin Heumann sofort abbrechen und Ihren Arzt aufsuchen.

Nach einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Azathioprin Heumann dürfen Azathioprin Heumann oder andere Azathioprin-haltige Arzneimittel nicht erneut angewendet werden.

#### Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei ca. 15 % der Patienten muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Die Art, Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen können von der verwendeten Dosis und Behandlungsdauer, sowie von der Grunderkrankung oder gleichzeitig durchgeführten Therapien abhängen.

Die wichtigste Nebenwirkung von Azathioprin ist eine dosisabhängige, im Allgemeinen wieder umkehrbare Unterdrückung der Knochenmarkfunktion, die hauptsächlich als Mangel an weißen Blutkörperchen auftritt (bei 50 % der Transplantationspatienten).

Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen von Azathioprin sind nachfolgend unter den Organklassen aufgelistet.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

**Sehr häufig:** Infektionen bei 20 % der Nierentransplantationspatienten.

**Häufig:** Anfälligkeit für Infektionen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen.

**Gelegentlich:** Infektionen bei Rheumapatienten (< 1 %).

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Gewebeeildungen

**Häufig:** Bei bis zu 2,8 % der Patienten mit Nierentransplantaten (in abnehmender Häufigkeit): bösartige Tumore (Plattenepithelkarzinom) der Haut, der Lymphknoten (Non-Hodgkin-Lymphom), des Gebärmutterhalses, Kaposi-Sarkom und Krebs der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane (Vulvakarzinom).

**Gelegentlich:** Wucherungen des lymphatischen Gewebes (lymphoproliferative Erkrankungen) nach Transplantation.

**Sehr selten:** Bestimmte gutartige oder bösartige Erkrankungen des Blutes (akute myeloische Leukämie, myelodysplastische Syndrome).

Sowohl bei der Anwendung nach Transplantation, wie auch bei anderen Indikationen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Tumoren. Die Dosierung ist jedoch beim Einsatz in der Indikation Organtransplantation gewöhnlich am höchsten. Deshalb ist das Risiko der Tumorentstehung bei der Indikation Organtransplantation höher als bei anderen Indikationen. Jedoch unterscheidet sich die Art des Tumors nicht von der oben erwähnten, die typischerweise unter den Bedingungen eines unterdrückten Immunsystems auftreten (hervorgerufen durch kreberzeugende Viren oder natürliche Strahlung).

#### Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

**Sehr häufig:** Mangel an weißen Blutkörperchen bei Transplantatempfängern (50 %, stark ausgeprägt bei 16 %), bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (28 %) und bei Patienten mit Morbus Crohn (15 %).

**Häufig:** Mangel an Blutplättchen, Mangel an roten Blutkörperchen; ausgeprägter Mangel an weißen Blutkörperchen bei 5,3 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis.

**Selten:** Verringerung der Blutzellen aller Systeme (Granulozytopenie, Panzytopenie) und Verminderung der roten Blutkörperchen (aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie, erythrozytäre Hypoplasie).

Bei Mangel an einem bestimmten Enzym (TPMT-Mangel), bzw. bei Leber- und Nierenfunktionseinschränkung kann es eher zu einer Unterdrückung der Knochenmarkfunktion kommen. Obwohl nachteilige Nebenwirkungen bezüglich der Blutbildung meistens zu Beginn einer Behandlung mit Azathioprin auftreten, liegen auch Berichte über ein späteres Auftreten vor. Daher wird eine sorgfältige Kontrolle des Blutbildes auch unter stabiler Langzeittherapie empfohlen.

#### Störungen des Immunsystems

**Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich äußern können mit allgemeinem Unwohlsein, Blutdruckabfall, Schwindel, Vermehrung der weißen Blutkörperchen, entzündlichen Hautveränderungen, starker Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Fieber, Muskelsteifheit, Schüttelfrost, Ausschlag, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Entzündung der Blutgefäße, Nierenfunktionsstörungen, Erhöhung der Leberenzyme.

**Sehr selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen mit tödlichem Ausgang.

#### Störungen der Atemwege, des Brustraums und des Mittelfells

**Selten:** Bestimmte, sich wieder zurückbildende Form der Lungenentzündung (reversible interstitielle Pneumonie).

#### Störungen des Verdauungstraktes

**Sehr häufig:** Übelkeit und Appetitlosigkeit mit gelegentlichem Erbrechen (12 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis).

**Häufig:** Entzündung der Bauchspeicheldrüse (0,2 - 8 %, am häufigsten bei Organempfängern und Patienten mit Morbus Crohn).

**Gelegentlich:** Stuhlfettausscheidung, Durchfall.

Beim Auftreten von schweren Durchfällen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen sollte ein möglicher Zusammenhang mit der Azathioprin-Behandlung in Betracht gezogen werden.

**Selten:** Magen-Darm-Geschwüre, Darmblutungen und Gewebeerfall, Entzündung des Dickdarms, Ausstülpungen mit Entzündung (Divertikulitis) oder Durchbruch (Perforation) der Darmwand. Diese Komplikationen treten nur nach Transplantation auf. Die Ursachen sind nicht klar. Jedoch könnte eine gleichzeitige Behandlung mit Steroiden eine Rolle spielen.

#### Funktionsstörungen der Leber und der Galle

**Häufig:** Leberfunktionsstörungen.

Verschiedene krankhafte Befunde einschließlich Gallestau, Entzündung der Gallenwege (destruktive Cholangitis), Gefäßveränderungen in der Leber wie Ausweitung von Leberkapillaren (sinusoidale Dilatation) und die Bildung von blutgefüllten Hohlräumen im Lebergewebe (Peliosis hepatis), krankhafte Bindegewebsvermehrung in der Leber (Disse-Raum-Fibrose und regenerative noduläre Hyperplasie) traten bei 3 - 10 % der Patienten nach Organtransplantation auf.

**Gelegentlich:** Leberschädigung tritt bei weniger als 1 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis auf.

**Selten:** Lebensbedrohlicher Lebervenenschluss (vorwiegend bei Transplantationspatienten). Gallestau und Verschlechterung der Leberfunktion bilden sich gewöhnlich nach Absetzen der Therapie mit Azathioprin wieder zurück.

#### Haut und Bindegewebe

**Häufig:** Haarausfall.

Bei einer Anzahl von Patienten, die Azathioprin allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, erhielten, wurde Haarausfall beschrieben. In vielen Fällen bildete sich das Symptom, trotz Fortsetzung der Therapie, von selbst wieder zurück.

**Welche sonstigen Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?**

#### Störungen des Blut- und Lymphsystems

Veränderungen der Blutzellbildung können auch bei Patienten unter stabiler Langzeitbehandlung mit Azathioprin auftreten. Daher sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden, und die Dosis von Azathioprin gegebenenfalls angepasst werden.

#### Störungen des Verdauungstraktes

Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, wie Übelkeit und Appetitlosigkeit können verringert werden, indem Azathioprin Heumann in aufgeteilten Dosen und/oder zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.**

#### 5. Wie ist Azathioprin Heumann aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchdrückpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Aufbewahrungsbedingungen

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

#### 6. Weitere Informationen

##### Was Azathioprin Heumann enthält:

Der Wirkstoff ist: Azathioprin. 1 Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin.

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Maisstärke, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearylfumarat, Hypromellose und Macrogl 400.

##### Wie Azathioprin Heumann aussieht, und in welchen Packungsgrößen es erhältlich ist

Filmtablette

Hellgelb, rund, bikonvex, mit der Gravierung „AZA“, Bruchrille und der Markierung „50“ auf der einen Seite, glatt auf der anderen Seite.

Azathioprin Heumann ist in Originalpackungen mit 50 (N2) und 100 (N3) Filmtabletten erhältlich.

##### Pharmazeutischer Unternehmer

**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg

Telefon/Telefax: 0700 4386 2667

E-Mail: info@heumann.de

##### Mitvertrieb:

norispharm GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

und

Heunet Pharma GmbH

Südwestpark 50

90449 Nürnberg

##### Hersteller

**HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG

Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg

Telefon/Telefax: 0700 4386 2667

E-Mail: info@heumann.de

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Dänemark: Azathioregio

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet: 11/2009**

