

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20030926
Разрешение №	35923 / 10-10-2015
Обработка №	/

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азатиоприн-Тева 50 mg таблетки  
Azathioprine-Teva 50 mg tablets

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg азатиоприн (*azathioprine*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат 60 mg в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Жълти, двойно изпъкнали таблетки с делителна черта с надпис "AZP 50".

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Азатиоприн-Тева се използва като имunosупресивен антиметаболит самостоятелно или по-често в комбинация с други лекарствени продукти (обикновено кортикостероиди) и процедури, които повлияват имунния отговор. Терапевтичният ефект се проявява след няколко седмици или месеци, което води до редуциране на необходимата доза кортикостероиди. По този начин се намаляват токсичните прояви на кортикостероидите, проявяващи се при висока дозировка и дълготрайна употреба.

Азатиоприн-Тева в комбинация с кортикостероиди и/или други имunosупресивни продукти и процедури е показан като средство за потискане реакцията на отхвърляне на трансплантирани органи от организма като бъбреци, сърце и черен дроб, както и за намаляване на нуждата, а оттам и на необходимата доза кортикостероиди при пациенти с бъбречна трансплантация.

Азатиоприн-Тева се прилага като монотерапия за постигане на редица клинични преимущества (като намаляване на дозата или спиране приема на кортикостероиди), но по-често се прилага в комбинация с кортикостероиди и/или други процедури за лечение при някои пациенти със следните заболявания:

- Тежък ревматоиден артрит
- Пемфигус вулгарис
- Хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпура
- Системен еритематоден лупус
- Болест на Крон, при която се изисква продължително лечение

Азатиоприн-Тева се прилага в комбинация с кортикостероиди и/или други процедури за постигане на редица клинични преимущества (като намаляване на дозата или спиране приема на кортикостероиди) при някои пациенти със следните заболявания:

- Дерматомиозит
- Полимиозит
- Полиартериитис нодоза



- Автоимунен хроничен активен хепатит на автоимунна основа
- Автоимунна хемолитична анемия на автоимунна основа

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Възрастни и деца

#### Трансплантация

В зависимост от типа на имunosупресивна терапия може да се приложи доза до 5 mg/kg телесно тегло дневно на първия ден от терапията, прилагани перорално или интравенозно.

Поддържаща доза може да бъде между 1 и 4 mg/kg телесно тегло дневно и трябва да се адаптира към клиничната нужда и хематологичния толеранс. Наблюденията показват, че лечението с азатиоприн трябва да се продължи за неопределено време, дори ако са необходими само ниски дози, поради риска от отхвърляне на трансплантацията.

#### Други състояния

Обикновено началната доза е от 1 до 3 mg/kg телесно тегло дневно и трябва да бъде адаптирана в тези граници в зависимост от клиничния отговор (който може да не бъде очевиден в продължение на седмици или месеци) и хематологичния толеранс.

При установена промяна на състоянието в резултат от терапията, поддържащата доза може да се намали до най-ниското ниво необходимо за поддържане на това състояние. Ако състоянието на пациента не се подобри в продължение на 3 месеца, трябва да се обмисли възможността за прекъсване на лечението с азатиоприн.

Необходимата поддържаща доза трябва да е в интервал от по-ниска от 1 mg/kg телесно тегло дневно до 3 mg/kg телесно тегло дневно в зависимост от клиничното състояние и индивидуалния отговор на пациента, включително и хематологичния толеранс.

#### Пациенти в старческа възраст

Опитът с приложението на азатиоприн при пациенти в старческа възраст е ограничен. Въпреки, че наличните данни не показват, че честотата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти в напреднала възраст е по-висока, отколкото при други пациенти, лекувани с азатиоприн, се препоръчва да се запази дозировка в най-ниския терапевтичен диапазон.

Особено внимание трябва да се обърне на хематологичния отговор и поддържащата доза да бъде намалена до минималната, която е в състояние да предизвика клиничен отговор (вж. точка 4.4).

#### Дозировка при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания

При пациенти с намалена бъбречна и/или чернодробна функция трябва да се прилага дозировка в най-ниския терапевтичен диапазон (вж. точка 4.4).

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към азатиоприн или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (свръхчувствителност към 6-меркаптопурин трябва да предупреди лекаря за възможна свръхчувствителност към азатиоприн).

Лечение с азатиоприн не трябва да бъде започвано при пациентки, които може да са бременни или планират бременност без задълбочена предварителна оценка на съотношението полза/риск (вж. точка 4.4).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Мониторинг

При употребата на азатиоприн съществуват потенциални рискове. Той трябва да бъде предписван



само ако пациентът може да бъде проследяван за токсичните ефекти по време на цялата терапия.

През първите 8 седмици на лечението, ако се използват високи дози или пациентът е с подлежащо тежко бъбречно и/или чернодробно заболяване, веднъж седмично или по-често трябва да се провежда изследване на пълна кръвна картина, включително на тромбоцитите. След този период, мониторирането може да бъде провеждано не толкова често и изследване на пълна кръвна картина се препоръчва да се прави всеки месец, но не по-рядко от веднъж на 3 месеца (вж. точка 4.2).

Пациенти, приемащи азатиоприн трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават на своя лекар за всякакви симптоми на инфекция, внезапна поява на кръвонасядания, кървене или други признаци на потискане на костния мозък.

Рядко се срещат пациенти с наследствен дефицит на ензима тиопурин-метилтрансфераза (ТПМТ), които могат да проявят чувствителност към миелосупресивния ефект на азатиоприн и склонност към бързо развитие на костномозъчна супресия след започване на лечение с азатиоприн. Това състояние се влошава при едновременно приложение с продукти, които инхибират ТПМТ като олсалазин, месалазин или сулфасалазин. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-меркаптопурин (активен метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитостатици понижената активност на ТПМТ повишава риска от развитието на вторични левкемии и миелодисплазия (вж. точка 4.8)

#### Пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност

Предполага се, че проявите на токсичност на азатиоприн са по-чести при пациенти с бъбречна недостатъчност, но резултати от контролни клинични проучвания не са подкрепили това предположение. Въпреки това се препоръчва приложението на най-ниските терапевтични дози и провеждане на внимателно хематологично наблюдение. При проява на хематологична токсичност дозата трябва да бъде намалена.

Трябва да се подхожда предпазливо при прилагането на азатиоприн при пациенти с нарушения на чернодробната функция, при което трябва да се правят редовно изследвания на пълна кръвна картина и функцията на черния дроб. При такива пациенти метаболизмът на азатиоприн може да бъде забавен, поради което се препоръчва прилагането на по-ниски терапевтични дози. Дозата трябва да бъде допълнително намалена, ако настъпи чернодробна или хематологична токсичност.

Съществуват ограничени данни за ефекта от приложение на азатиоприн при пациенти с наследствен дефицит на ензима хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (синдром на Lesch-Nyhan). Установява се липса на ефект при тези пациенти в резултат от нарушения метаболизъм. По тази причина, при тези пациенти не се препоръчва лечение с азатиоприн.

#### Мутагенност

Наблюдавана е поява на хромозомни аберации както при мъже, така и при жени лекувани с азатиоприн. Трудно е да се установи ролята на азатиоприн в развитието на тези отклонения.

В лимфоцитите на поколенията на пациенти, лекувани с азатиоприн са били наблюдавани хромозомни аномалии, които изчезват след известно време. Изключително рядко се установяват видими аномалии в поколенията на пациенти след лечение с азатиоприн. Азатиоприн и ултравиолетовата светлина с голяма дължина на вълната са показали синергичен кластогенен ефект при пациенти лекувани с азатиоприн заради различни заболявания

#### Тератогенност

Показанията за тератогенност при хора не са убедителни. Както при всички цитостатици, ако някой от партньорите приема азатиоприн, се препоръчва да се прилагат подходящи контрацептивни мерки.

#### Фертилитет

Облекчаването на хронична бъбречна недостатъчност чрез бъбречна трансплантация и



приложение на азатиоприн се придружава от повишаване на фертилитета при мъже и жени, реципиенти на трансплантация.

#### Канцерогенност (вж. точка 4.8)

Пациентите, които получават имunosупресивна терапия, включваща азатиоприн, са изложени на повишен риск от развитие на лимфопролиферативни заболявания и и други злокачествени заболявания, особено кожни карциноми (меланомни и немеланомни), саркоми (сарком на Капоши и други) и *in situ* карцинома на шийката на матката. Повишеният риск изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресия. Съобщава се, че преустановяването на имunosупресивната терапия може да доведе до частично обратно развитие на лимфопролиферативното заболяване.

Следователно терапевтична схема, която включва много имunosупресори (включително тиопурины), трябва да се прилага внимателно, тъй като това би могло да доведе до лимфопролиферативни заболявания, за някои от които се съобщава фатален изход. Комбинацията от няколко имunosупресора, прилагани едновременно, повишава риска от лимфопролиферативни заболявания, свързани с Епщайн-Бар вируса (EBV).

При приложение на азатиоприн трябва да се ограничи излагането на слънчева и ултравиолетова светлина, а пациентите трябва да носят предпазващи ги от светлината дрехи и да използват кремове с висок слънцезащитен фактор, с цел да се намали риска от фоточувствителност и кожен карцином (вж. също точка 4.8).

#### Инфекция с Varicella Zoster virus (вж. точка 4.8)

При пациенти лекувани с имunosупресори, инфекциите причинени от Varicella Zoster virus (VZV: варицела и херпес зостер) може да протекат тежко. Особено внимание е необходимо в следните случаи:

Преди започване приложението на имunosупресори, лекуващият лекар трябва да провери дали пациентът има анамнеза за инфекции с VZV. В този случай полезно би било извършването на серологично изследване, с което може да се установи дали пациентът е имал контакт с VZV в миналото. Пациентите без анамнеза за контакт с VZV трябва да избягват контакт с лица с варицела и херпес зостер и да се обмисли провеждането на пасивна имунизация със специфичен имуноглобулин срещу вируса VZV (VZIG).

В случай, че пациентът е инфектиран с VZV, трябва да бъдат предприети съответни мерки, които могат да включват противовирусна терапия и поддържащо лечение.

#### Синдром на активиране на макрофагите

Синдромът на активиране на макрофагите (Macrophage Activation Syndrome, MAS) е известно животозастрашаващо усложнение, което може да се развие при пациенти с автоимунни заболявания, по-специално при възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), и е възможно да има повишена предразположеност към развитието му при употребата на азатиоприн. Ако се развие или ако се подозира MAS, трябва да се направи оценка и да се започне лечение колкото е възможно по-рано, като лечението с азатиоприн трябва да бъде спряно. Лекарите трябва да внимават за поява на симптоми на инфекция с EBV и цитомегаловирус (CMV), тъй като се знае, че те отключват MAS.

Продуктът съдържа лактоза. Пациенти с наследствени проблеми на фруктозна непоносимост към глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Алопуринол/оксипуринол/тиопуринол

Активността на ксантиноксидазата се инхибира от алопуринол, оксипуринол и тиопуринол, което води до намаляване на конверсията на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в неактивна 6-тиопикочна киселина. Ако алопуринол, оксипуринол и тиопуринол се прилагат



едновременно с 6-меркатопурин или азатиоприн, дозата на 6-меркатопурин и азатиоприн трябва да бъде намалена до 25% от еднократната доза.

#### Невромускулни блокери

Азатиоприн може да потенцира невромускулната блокада предизвикана от деполяризиращи миорелаксанти като сукцинилхолин и да антагонизира блокадата предизвикана от не-деполяризиращи миорелаксанти като тубокурарин. Има значителни вариации в силата на това взаимодействие.

#### Варфарин

Съобщава се за инхибиране на антикоагулантния ефект на варфарин при едновременно приложение с азатиоприн.

#### Цитотоксични/миелосупресори

Когато е възможно трябва да се избягва едновременното прилагане на цитостатични лекарствени продукти или продукти, които могат да имат миелосупресивен ефект като пенициламин. Има конфликтни клинични данни за взаимодействия, предизвикващи тежки хематологични аномалии между азатиоприн и ко-тримоксазол.

Описан е един случай на хематологични нарушения поради едновременно приложение на азатиоприн и каптоприл.

Предполага се, че циметидин и индометацин имат миелосупресивен ефект, който може би се усилва при едновременното им приложение с азатиоприн.

#### Други взаимодействия

Тъй като има *in vitro* доказателства, че производните на аminosалициловата киселина (като олсалазин, мезалазин или сулфасалазин) инхибират ТРМТ ензима, те трябва да се прилагат с внимание при пациенти, получаващи едновременно лечение с азатиоприн. (вж. точка 4.4).

Доказано е, че фуросемид инхибира метаболизма на азатиоприн в човешка чернодробна тъкан *in vitro*. Не е установено клиничното значение на тези данни.

#### Ваксини

Имуносупресивната активност на азатиоприн може да предизвика атипичен и потенциално опасен отговор към живите ваксини, поради което прилагането на живи ваксини върху пациенти лекувани с азатиоприн е противопоказано от теоретична гледна точка.

Възможно е да има по-слаб имунен отговор към убити ваксини и такъв отговор е наблюдаван при приложение на ваксина срещу хепатит В, по време на комбинирано лечение с азатиоприн и кортикостероиди.

Едно малко клинично изпитване е показало, че при стандартните терапевтични дози азатиоприн, имунният отговор към поливалентната пневмококова ваксина не се променя неблагоприятно както е установено при определяне средните стойности на концентрация на специфични антикапсулни антитела.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Тератогенност

При изследвания при бременни плъхове, мишки и зайци, при които азатиоприн е бил прилаган в дози от 5-15 mg/kg телесно тегло дневно през периода на органогенезата, са били установени фетални аномалии, проявени в различна степен. При зайци, дозировка от 10 mg/kg телесно тегло дневно е доказано тератогенна.

Данните за тератогенния ефект на азатиоприн при човек са нееднозначни. Както при всички цитостатици ако някой от партньорите приема азатиоприн, се препоръчва да се прилагат подходящи контрацептивни мерки.



### Мутагенност

В лимфоцитите на поколението на пациенти, лекувани с азатиоприн са били наблюдавани хромозомни аномалии, които изчезват след известно време. Изключително рядко се установяват видими аномалии в поколението на пациенти след лечение с азатиоприн.

Азатиоприн и ултравиолетовата светлина с голяма дължина на вълната са показали синергичен кластогенен ефект при пациенти лекувани с азатиоприн заради различни заболявания

### Бременност

Азатиоприн не трябва да се прилага по време на бременност или при жени, които планират бременност в близко бъдеще, без внимателна преценка на потенциалните рискове спрямо потенциалните ползи.

Има съобщения за преждевременно раждане и малко телесно тегло при раждане след експозиция на майката на азатиоприн, особено в комбинация с кортикостероиди. Има съобщения и за спонтанен аборт след експозиция на майката или бащата.

Азатиоприн и/или негови метаболити са били открити в ниски концентрации във фетална кръв и амниотична течност след прилагане на азатиоприн на майката.

Докладвано е за левкопения и/или тромбоцитопения при много новородени, чиито майки са получавали азатиоприн по време на бременност. Препоръчва се много внимателен контрол на хематологичните показатели по време на бременност.

Както мъжете, така и жените в детеродна възраст трябва да вземат контрацептивни мерки по време на лечението с азатиоприн, както и в продължение на най-малко три месеца след прекратяването му.

### Кърмене

Открит е б-меркаптопурин в коластрата и млякото на жени подложени на лечение с азатиоприн. Не се препоръчва кърмене едновременно с употребата на азатиоприн.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма налични данни за ефекта на азатиоприн върху способността за шофиране и работа с машини. Такова въздействие е малко вероятно поради фармакологията на азатиоприн. Когато се съветват пациентите, трябва да се взема предвид тяхното общо състояние.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу съобразно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Много чести:	потискане на костния мозък, левкопения
Чести:	тромбоцитопения
Нечести:	анемия
Редки:	агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия, хипоплазия на еритроцитната популация

Терапевтичната употреба на азатиоприн може да бъде свързана с дозозависимо, обратимо потискане на костния мозък, най-често с прояви на левкопения, в някои случаи с анемия и тромбоцитопения, и рядко с агранулоцитоза, панцитопения и апластична анемия. Тези реакции се проявяват предимно при пациенти предразположени към миелотоксичност като тези с дефицит на



ТРМТ и бъбречна или чернодробна недостатъчност, както и при пациенти, на които дозата на азатиоприн не е намалена при едновременен прием с алопуринол.

Описано е обратимо, дозозависимо повишаване на средния обем и на средното хемоглобиново съдържание в еритроцитите в резултат на терапията с азатиоприн. Установени са мегалобластни промени в костния мозък, въпреки това случаите на тежка мегалобластна анемия и еритроидна хипоплазия са редки.

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Много редки: обратим пневмонит

#### **Стомашно-чревни нарушения**

Нечести: панкреатит

Редки: колит, дивертикулит и перфорация на червата (при пациенти с трансплантация), диария (при пациенти с възпалително заболяване на червата).

Една малка част от пациентите имат гадене и повръщане при първия прием на азатиоприн. Това може да бъде намалено при прием на таблетките след хранене. Описани са тежки усложнения, включително колит, дивертикулит и перфорация на червата при имunosупресивна терапия на пациенти с трансплантация. Етиологията обаче не е ясно установена, като тези реакции може да се дължат на високите дози кортикостероиди. При лечение на възпалително заболяване на червата с азатиоприн е наблюдавана тежка диария, появяваща се отново при повторно излагане на лекарството. При тези пациенти трябва да се има предвид възможността обострянето на симптомите да е свързано с употребата на лекарствения продукт.

При малък брой пациенти на лечение с азатиоприн, обикновено при такива с трансплантиран бъбрек или с възпалително заболяване на червата е описано развитие на панкреатит. Като причина за развитие на панкреатит трудно може да се определи приемът на един продукт, въпреки това появата на симптомите отново при повторен прием на продукта насочва към зависимост от приема на азатиоприн.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Редки: алоpecia, фоточувствителност

Описани са няколко случая на алоpecia при пациенти, приемащи азатиоприн и други имunosупресори. В много случаи опадалата коса се възстановява спонтанно, независимо от това, че лечението продължава. Връзката между алоpecia и лечението с азатиоприн е неясна.

#### **Инфекции и инфестации**

Много чести: вирусни, гъбични и бактериални инфекции (при трансплантирани пациенти)

Нечести: вирусни, гъбични и бактериални инфекции (при останалите групи пациенти)

Пациентите, приемащи азатиоприн като монотерапия или в комбинация с други имunosупресори, по-специално кортикостероиди са показали повишена податливост на вирусни, гъбични и бактериални инфекции, включително тежки или атипични форми на инфекция с VZV (варицела, херпес зостер) и с други инфекциозни агенти (вж. точка 4.4).

#### **Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)**

Редки: неоплазми, включително лимфопролиферативни заболявания, карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Капоши), *in situ* рак на маточната шийка, остра миелоидна левкемия и миелодисплазия понякога във връзка с хромозомни аберации (вж. точка 4.4).



Рискът от развитие на неходжкинови лимфоми и други злокачествени образувания, особено карциноми на кожата (меланомни и немеланомни), саркоми (тип Капоши и други) и *in situ* рак на маточната шийка е по-голям при пациенти на лечение с имуносупресори, по-специално това важи за пациенти след трансплантация подложени на агресивно лечение, и в този случай трябва да се прилагат най-ниските ефективни терапевтични дози. Повишеният риск от развитие на неходжкинови лимфоми при имуносупресирани пациенти с ревматоиден артрит в сравнение с общата популация изглежда поне отчасти свързан с естествения ход на заболяването.

#### **Нарушения на имунната система**

Нечести: реакции на свръхчувствителност  
Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

Епизодично са описвани няколко различни клинични синдроми, с характер на идиосинкратични прояви на свръхчувствителност след приложение на азатиоприн. Те включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, треска, тръпки, екзантем, обрив, васкулит, миалгия, атралгия, хипотония, нарушена бъбречна функция, нарушена чернодробна функция и холестаза (виж Хепатобилиарни нарушения). В много случаи повторно развитие на симптомите при последващ прием потвърждава връзката с употребата на азатиоприн.

В повечето случаи след незабавното спиране на приема на азатиоприн и интравенозно приложение на разтвори при необходимост, се установява подобряване на състоянието. Друга отбелязана подлежаща патология е допринесла за много редки смъртни случаи.

След появата на свръхчувствителност към азатиоприн, необходимостта от продължаване на терапията трябва да бъде внимателно обмислена за всеки отделен случай.

#### **Хепатобилиарни нарушения**

Нечести: холестаза и влошаване на чернодробната функция  
Редки: увреждане на чернодробната функция

Рядко са описани случаи на развитие на холестаза и влошаване на чернодробната функция в резултат от приема на азатиоприн, които обикновено са обратими при спиране на терапията. Те може да са съпроводени от симптоматика на реакция на свръхчувствителност (виж Нарушения на имунната система).

Има редки съобщения за животозастрашаващо увреждане на чернодробната функция свързано с продължително приложение на азатиоприн, предимно при пациенти с трансплантация.

Хистологичните находки включват синусоидна дилатация, чернодробна пелиоза, венооклузивна болест и нодуларна регенеративна хиперплазия. В някои случаи при спиране приема на азатиоприн се установява временно или трайно подобряване на симптомите и хистологичната картина на черния дроб.

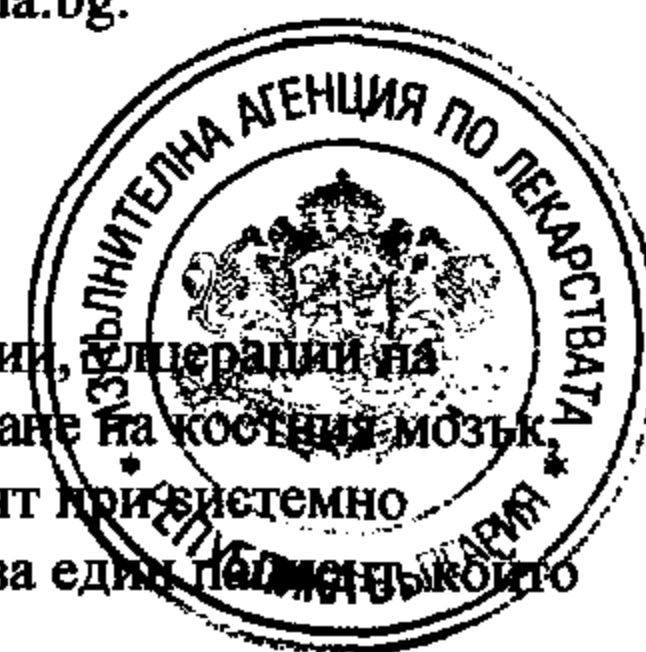
#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9. Предозиране**

##### **Симптоми**

Основните симптоми при предозиране с азатиоприн са необясними инфекции, улцерации на лигавицата на гърлото, кръвонасядания и кървене. Те са резултат от потискане на костния мозък, като най-силно са проявени след 9-14 дни. Тези симптоми по-често се появяват при системно предозиране, отколкото след еднократно остро предозиране. Докладвано е за един пациент, който





е приел еднократна свръхдоза от 7,5 g азатиоприн. Острите токсични ефекти на това предозирание са били гадене, повръщане и диария, последвани от лека левкопения и леко нарушение на чернодробните функции. Възстановяването е било без усложнения.

### Лечение

Няма специфичен антидот. Прилага се промивка на стомаха. Необходимо е мониториране на пациента, включително на хематологичните показатели с оглед възможността да се започне незабавно лечение, на която и да е от нежеланите лекарствени реакции. Азатиоприн е диализируем, но не е установен ефекта на диализата, тъй като лекарството се метаболизира бързо и метаболитите се абсорбират в клетките на тъканите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресанти, АТС код: L04AX01

#### Механизъм на действие

Азатиоприн е имидазолово производно на 6-меркаптопурин (6-MP) и действа като имunosупресивен антиметаболит. Точният механизъм на имunosупресивно действие не е известен, тъй като точният механизъм на самата имунна реакция е сложен и не напълно изяснен. Азатиоприн потиска клетъчната свръхчувствителност и води до промени в производството на антитела.

#### Резистентност

Азатиоприн или 6-меркаптопурин резистентност може да се развие чрез дефицит или тотална загуба на ензима хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза. Намаленият афинитет на този ензим към субстрата може също така да доведе до резистентност, която обхваща едно увеличение на активността на алкалната фосфатаза. Друг механизъм на резистентност вероятно въвлича предотвратяването на контакт между 6-меркаптопурин и хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазата, една повишена скорост на деградация на пуриновите бази или на рибонуклеозид аналозите, една промяна в обратното потискане на рибозиламин-6-фосфат синтезата и една генетична загуба на ензима аденин-фосфорибозилтрансфераза или аденозин киназа.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Азатиоприн притежава добра резорбция в горната част на гастроинтестиналния тракт. *In vivo* той се разгражда бързо до 6-MP и една метил-нитроимидазолова част.

#### Разпределение

6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани и се конвертира вътреклетъчно в множество тиоаналози на пурините, включително най-важния активен нуклеотид, тиоинозинова киселина.

#### Биотрансформация

Скоростта на превръщане е различна при всеки пациент. Нуклеотидите не преминават през клетъчните мембрани и следователно не циркулират в телесните течности.

Активността на метилнитроимидазоловата част не е ясно установена. В някои системи изглежда, че тя модифицира активността на азатиоприна, когато се сравни с тази на 6-MP. Измерването на плазмените концентрации на азатиоприна или на 6-MP не може да предскаже ефикасността или токсичността на тези фактори.

#### Елиминиране

Така формираният 6-меркаптопурин се екскретира главно като неактивен (оксидиран) метаболит.



– тиопикочна киселина. Тази оксидация е причинена от ксантин оксидазата – един ензим, който се инхибира от алопуринола.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Тератогенност

При изследвания при бременни плъхове, мишки и зайци, при които азатиоприн е бил прилаган в дози от 5-15 mg/kg телесно тегло дневно през периода на органогенезата, са били установени фетални аномалии, проявени в различна степен. При зайци, дозировка от 10 mg/kg телесно тегло дневно е доказано тератогенна.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Картофено нишесте, лактоза монохидрат, повидон К25, силициев диоксид, колоиден безводен (E551), магнезиев стеарат (E470b).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.  
Да се съхранява на място недостъпно за деца.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Първична опаковка – блистери PVC/Al.

Пластмасови контейнери, съдържащи x 90, 100, 250 таблетки в картонена кутия.

Вторична опаковка – картонена кутия.

Блистери в картонени кутии, съдържащи x 90, 100, 250 таблетки в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### **Препоръки при работа с таблетки**

Лицата, които професионално работят с таблетки азатиоприн, трябва да спазват съществуващите насоки за работа с цитотоксични вещества.

Няма установен риск при работа с таблетки Азатиоприн-Тева.

Таблетките Азатиоприн-Тева трябва да се унищожават според препоръките за унищожаване на токсични вещества.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В. Гогол № 15, ет. 1  
1124 София  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20030426

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 юни 2003 г.

Дата на последно подновяване: 12 февруари 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

