

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Azathioprine–Teva 50 mg tablets

Азатиоприн-Тева 50 mg таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 50 mg азатиоприн (azathioprine).

За пълния списък на помощните вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки.

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.

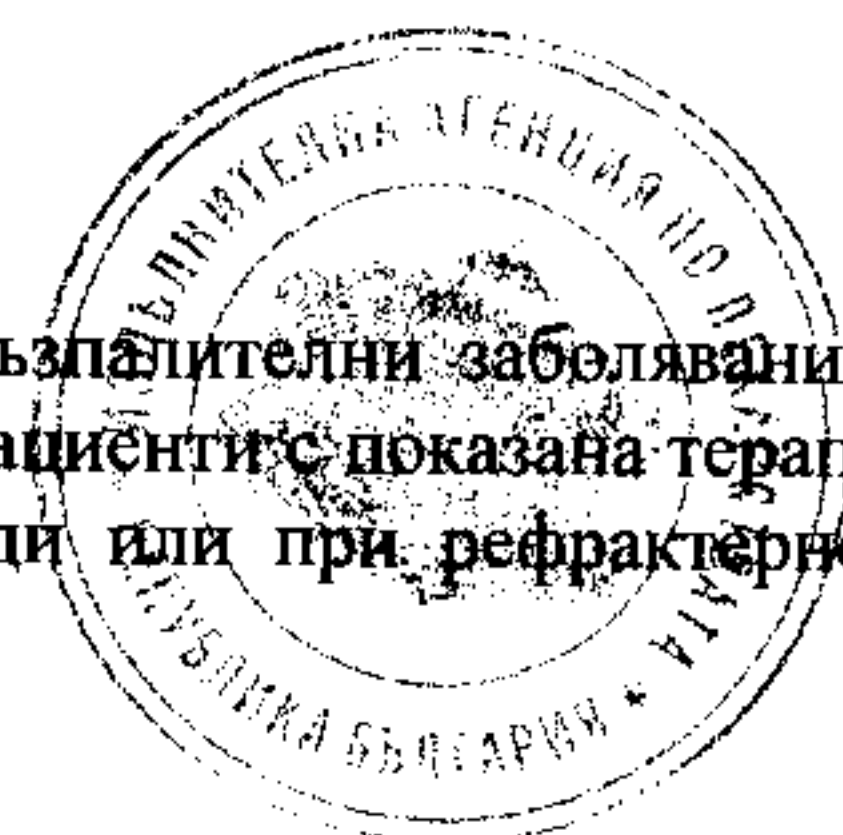
Азатиоприн-Тева в комбинация с кортикостероиди и/или други имunosупресивни продукти и процедури е показан като средство за потискане реакцията на отхвърляне на трансплантирани органи от организма като бъбреци, сърце и черен дроб, както и за намаляване на нуждата, а оттам и на необходимата доза кортикостероиди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

- Тежък ревматоиден артрит
- Пемфигус вулгарис
- Хронична рецидивираща идиопатична тромбоцитопенична пурпура
- Системен еритематоден лупус
- Дерматомиозит
- Полимиозит
- Полиартериитис нодоза
- Автоимунен хроничен активен хепатит
- Автоимунна хемолитична анемия

Азатиоприн-Тева е показан за лечение на умерено тежки и тежки възпалителни заболявания на червата (Болест на Crohn и хроничен улцеро-хеморагичен колит) при пациенти с показана терапия с кортикостероиди, при пациенти с непоносимост към кортикостероиди или при рефрактерно на обичайното лечение заболяване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4008 / 13-01-09
Създадено	25 / 28.10.08



4.2. Дозировка и начин на приложение

При специфични клинични случаи трябва да се ползва информация от специализираната медицинска литература.

Дозировка при трансплантация – възрастни и деца

В зависимост от типа на имunosупресивна терапия може да се приложи доза до 5 mg/kg телесно тегло дневно, на първия ден от терапията. Поддържащата доза трябва да варира от 1 до 4 mg/kg дневно и трябва да бъде коригирана според клиничните изисквания и хематологичния толеранс. Редица данни показват, че лечение с азатиоприн трябва да бъде поддържано неопределено, дори ако са необходими изключително малки дози, поради съществуването на риск от отхвърляне на присадения орган.

Дозировка при други състояния – възрастни и деца

Обикновено началната доза е от 1 до 3 mg/kg телесно тегло дневно и трябва да бъде коригирана 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.

Въпреки това, при пациенти с възпалително заболяване на червата, лекарството трябва да се прилага най-малко 12 месеца, като промяна в клиничното състояние не се очаква по-рано от 3-4 месеца от началото на терапията.

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.

При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност трябва да се прилага дозировка в най-ниския терапевтичен диапазон (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Дозировка при пациенти в старческа възраст (виж също специални предупреждения и специални предпазни мерки)

Има ограничен опит в прилагането на азатиоприн при пациенти в старческа възраст. Въпреки, че наличните данни не дават доказателства, че честотата на нежеланите лекарствени реакции при пациенти в старческа възраст е по-висока от честотата при останалите пациенти, препоръчително е прилаганата дозировка да бъде в по-ниската област на дозовия диапазон (виж по-горе Дозировка при други състояния).

Особено внимание трябва да се отдели на мониторирането на хематологичния отговор и на намаляването на поддържащата дозировка до най-ниската терапевтична доза, необходима за присъствието на клиничен отговор.

4.3. Противопоказания

Азатиоприн-Тева не трябва да се прилага при пациенти с установена свръхчувствителност към азатиоприн, 6-меркаптопурин или някое от помощните вещества в състава на лекарствения продукт.

Лечение с азатиоприн не трябва да бъде започвано при пациентки, които са бременни в момента или планират бременност в близко бъдеще (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т.4.6 Бременност и кърмене).



4. 4. Специални предупреждения и предпазни мерки

Мониториране

При употребата на Азатиоприн-Тева съществуват потенциални рискове. Азатиоприн-Тева може да бъде предписван само, ако пациентът може да бъде проследяван за токсичните ефекти по време на цялата терапия. През първите 8 седмици на лечението трябва да се провежда цялостно изследване на кръвната картина, включително на тромбоцитите веднъж седмично. По-чести изследвания се налагат, ако се използват високи дози от лекарството, или ако са налице тежки бъбречни и/или чернодробни нарушения. 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. Пациенти, приемащи азатиоприн трябва да бъдат инструктирани да съобщават на своя лекар за всякакви симптоми на инфекция, внезапна поява на кръвонасядания, кървене или други признаци на костномозъчна супресия. 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 този ензим като олсалазин, месалазин или сулфасалазин. Съществуват данни, че при пациенти, приемащи 6-меркаптопурин (активен метаболит на азатиоприн) в комбинация с други цитостатици също е възможна връзка между понижената активност на ТРМТ и вторични левкози и миелодисплазия (виж т.4.8 Нежелани лекарствени реакции). Може да бъде направено изследване за откриване на наследствен дефицит на ензима ТРМТ.

Установено е обаче, че с това изследване не могат да бъдат открити всички пациенти, при които има риск за развитие на тежка токсичност. Затова е необходимо редовно изследване и проследяване на кръвната картина.

Пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения

Предполага се, че проявите на токсичността от Азатиоприн-Тева са по-чести при пациенти с бъбречна недостатъчност, но резултати от контролни клинични проучвания не са подкрепили това предположение. Въпреки това се препоръчва прием на най-ниски 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 правя редовно изследвания на пълна кръвна картина и функцията на черния дроб. При такива пациенти метаболизма на азатиоприн може да бъде забавен, поради което се препоръчва прием на най-ниски терапевтични дози. При поява на хематологична или чернодробна токсичност, дозата трябва да бъде допълнително намалена. Съществуват ограничени данни за ефекта от приложение на азатиоприн при пациенти с наследствен дефицит на ензима хипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (Lesch-Nyhan синдром). 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-Тева.

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 поколението на пациенти с трансплантации са наблюдавани хромозомни дефекти, които изчезват след известно време. Изключително рядко се установяват аномалии в поколението на пациенти след лечение с Азатиоприн-Тева.

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

Фертилитет

Облекчаването на хронична бъбречна недостатъчност чрез бъбречна трансплантация и приложение на Азатиоприн-Тева се придружава от повишаване на фертилитета при мъже и жени реципиенти на трансплантация (виж т.4.6 Бременност и кърмене).

Канцерогенност

Няма ясни доказателства, че азатиоприн в терапевтични дози има онкогенен ефект при хора, но това остава един неразрешен въпрос. Има повишен риск от развитието на пост-трансплантационни лимфоми при пациенти, които получават агресивна имunosупресивна терапия. Такава терапия трябва да бъде поддържана възможно на най-ниското ефективно ниво. Повишеният риск от развитието на лимфоми при пациенти с ревматоиден артрит имunosупресия, сравнено с общата популация е поне отчасти свързано със самата болест. Съобщено е за увеличение на случаите с кожен рак при пациенти с бъбречна трансплантация в сравнение с общата популация, което може да бъде отчасти свързано с имunosупресивната терапия. При прилагане на имunosупресивна терапия с няколко имunosупресора трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза, поради риск от развитие на свръхимуногенност. При приложение на азатиоприн при пациенти с повишен риск от развитие на кожен рак трябва да се ограничи излагането на слънчева и ултравиолетова светлина.

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 в конверсията на биологично активната 6-тиоинозинова киселина в неактивна 6-тиопикочна киселина. Ако алопуринол, оксипуринол и тиопуринол се прилагат едновременно с азатиоприн, дозата на азатиоприн трябва да бъде намалена до 25% от еднократната доза.

Невромускулни блоकिри

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

Варфарин

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

Цитотоксични /миелопотискащи продукти

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

Описан е един случай на хематологични нарушения, поради едновременно приложение на азатиоприн и каптоприл. Има предположения, че циметидин и индометацин имат миелосупресивен ефект, който може би се увеличава при едновременното им приложение с азатиоприн.



Други лекарствени продукти

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

Аминосалицилати

Има данни за взаимодействие с аминсалицилати. Аминсалициловете производни (като олсалазин, месалазин или сулфасалазин) в *in vitro* условия инхибират ензима тиопурин-метилтрансфераза. Тези продукти трябва да се прилигат с повишено внимание при пациенти на лечение с азатиоприн.

Ваксини

Имуносупресивната активност на азатиоприн може да предизвика атипичен отговор и потенциално нежелана реакция 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 прием на терапевтични дози азатиоприн, имунния отговор към поливалентната пневмококова ваксина не се променя неблагоприятно. Това е установено при определяне средните стойности на концентрация на специфични антикапсулни антитела.

4. 6. Бременност и кърмене

Бременност

Азатиоприн-Тева 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.

Азатиоприн и негови метаболити са 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 хематологичен мониторинг по време на бременност. Пациентите мъже и жени в детородна възраст трябва да предприемат контрацептивни мерки по време на лечението, както и най-малко 3 месеца след прекъсване на лечението с азатиоприн.

Кърмене

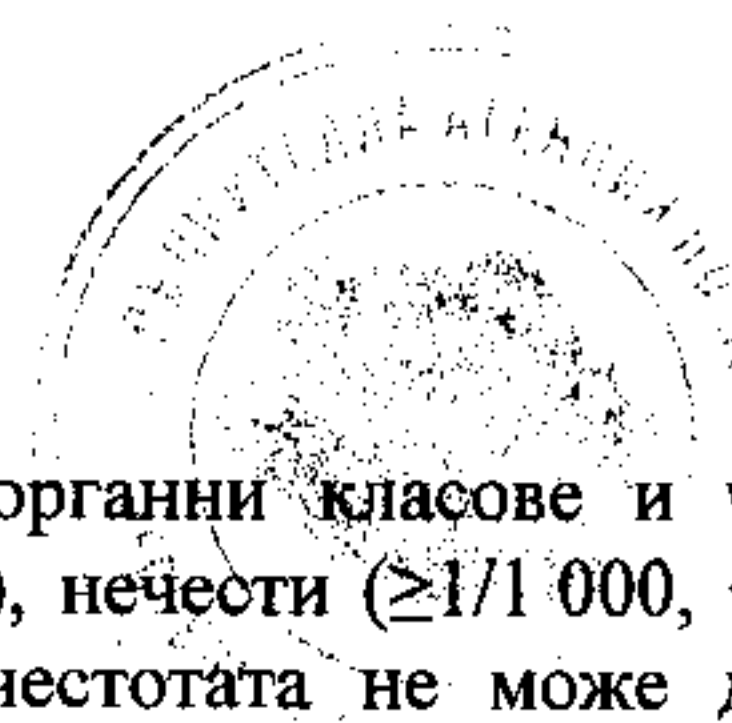
Открит е меркаптопурин в коластрата и млякото на жени подложени на лечение с азатиоприн. Не се препоръчва употреба на азатиоприн по време на кърмене.

4. 7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налична информация за въздействие на този лекарствен продукт върху възможността за шофиране и работа с машини. Такова въздействие обаче е малко вероятно. Когато се съветват пациентите, трябва да се взема предвид тяхното общо състояние.

4. 8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу по системо-органи класове и честота. Честотата се определя като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни).



Инфекции и инфестации

Много чести: вирусни, гъбични и бактериални инфекции при трансплантирани пациенти, приемащи азатиоприн в комбинация с други имunosупресори.

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

Пациентите, приемащи Азатиоприн-Тева 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 (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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

Редки: неоплазми, включително неходжкинов лимфом, кожен рак (меланом и други видове кожен рак), саркоми (на Капоши и др. видове саркоми) и рак на маточната шийка *in situ*, остра миелоидна левкоза и миелодисплазия (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Рискът от развитие на неходжкинови лимфони и други злокачествени образувания, особено кожен рак (меланом и други видове кожен рак), саркоми (на Капоши и др. видове саркоми) и рак на маточната шийка *in situ* е по-голям при пациенти на лечение с имunosупресори, 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 лимфони при имunosупресирани пациенти с ревматоиден артрит в сравнение с общата популация изглежда поне отчасти свързан с естествения ход на заболяването.

Има редки съобщения за миелоидна левкоза и миелодисплазия (в някои случаи свързани с хромозомни аберации).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: потискане на костномозъчната функция, левкопения.

Чести: тромбоцитопения.

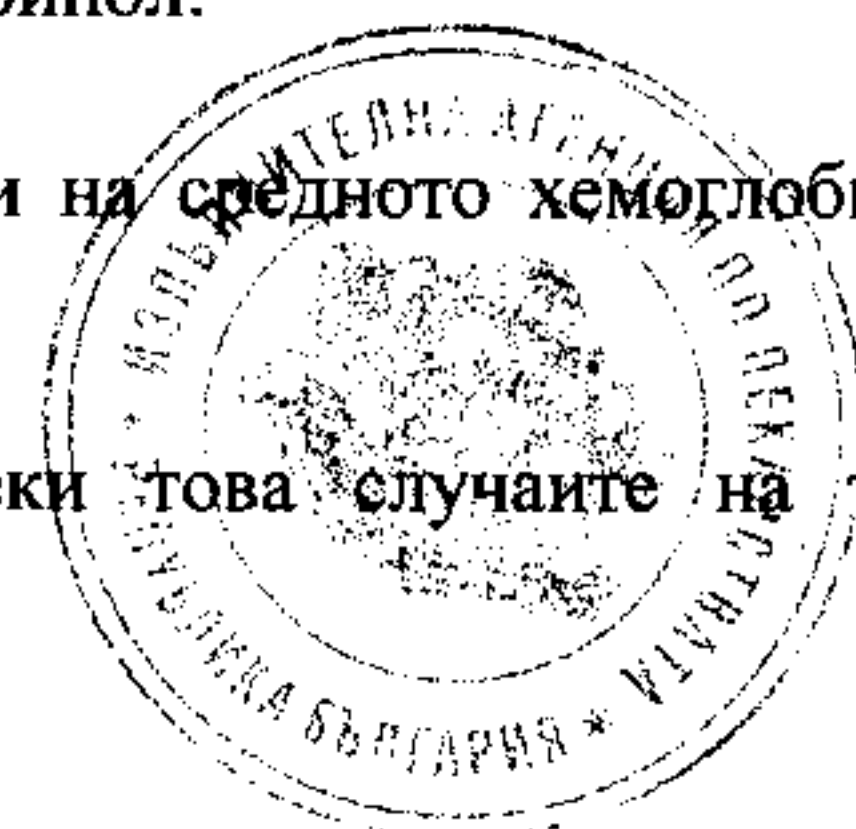
Нечести: анемия.

Редки: агранулоцитоза, панцитопения, апластична анемия, мегалобластна анемия, еритроидна хипоплазия.

Терапевтичната употреба на Азатиоприн-Тева може да бъде свързана с дозозависима, в общия случай обратима костномозъчна супресия, 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 по-специално 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.



Нарушения на имунната система

Нечести: реакции на свръхчувствителност.

Много редки: синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза.

Епизодично са описвани различни клинични синдроми, с характер на идиосинкратични прояви на свръхчувствителност след приложение на азатиоприн. Те включват общо неразположение, замаяност, гадене, повръщане, диария, температура, треска, тръпки, екзантем, обрив, васкулит, миалгия, атралгия, хипотония, нарушена бъбречна функция, нарушена чернодробна функция, холестаза (виж хепато-билиарни нарушения).. В много случаи повторно развитие на симптомите при последващ прием потвърждава връзката с употребата на азатиоприн. В повечето случаи незабавното спиране на приема на азатиоприн и интравенозно приложение на разтвори при необходимост, се установява подобряване на състоянието.

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

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: обратим пневмонит.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене.

Нечести: панкреатит.

Много редки: колит, дивертикулит и перфорация на червата при пациенти с трансплантация, тежка 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.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: холестаза и влошаване на чернодробната функция.

Редки: животозастрашаващо 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 приема. 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 подобрене на симптомите и хистологичната картина на черния дроб.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: алопеция.

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

4.9. Предозиране

Симптоми и прояви: 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 систематично 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 предозиране 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 данни

5. 1. Фармакодинамични свойства

АТС код: L04AX01

Азатиоприн е имидазолово производно на 6-меркаптопурин (6-MP). *In vivo* той се разгражда бързо до 6-MP и една метил-нитроимидазолова част. 6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани и се конвертира вътреклетъчно в множество тиоаналози на пурините, включително най-важния активен нуклеотид, тиоинозинова киселина. Скоростта на конвертиране варира при различните пациенти. Нуклеотидите не преминават през клетъчните мембрани и следователно не циркулират в телесните течности. 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. Активността на метилнитроимидазоловата част не е ясно установена. В някои системи обаче 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.

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

Резорбция

Азатиоприн притежава добра резорбция в горната част на гастроинтестиналния тракт.

Разпределение

Провеждани са изследвания при мишки с радиоактивен ³⁵S-азатиоприн. Не е било установено необичайно натрупване на високи количества от продукта в някоя определена тъкан. Много малки количества ³⁵S са били установени в мозъка.

Нуклеотидите образувани по време на метаболизма на азатиоприн не преминават през клетъчните мембрани и по тази причина не достигат циркулацията.

Метаболизъм

Азатиоприн се разгражда бързо *in vivo* до 6-MP и метилнитроимидазолов остатък. 6-MP лесно преминава през клетъчните мембрани, като вътреклетъчно се превръща в няколко пуринови тиоаналози, включително главния активен нуклеотид тиоинозинова киселина. Скоростта на превръщане е различна при всеки пациент. Окислението на 6-MP до неактивния метаболит тиопикочна киселина се предизвиква от ксантиноксидаза - ензим, който се инхибира от алопуринол.

Елиминиране

Независимо дали е приет директно или е получен *in vivo* от азатиоприн, 6-MP се елиминира главно под формата на тиопикочна киселина, която е неактивен метаболит на окислението.

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 K25, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат, вода.



6. 2. Несъвместимости

Няма описани..

6. 3. Срок на годност

5 години.

6. 4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на сухо и защитено от светлина място, при температура под 25°C, в добре затворена оригинална опаковка.

Да се съхранява на място недостъпно за погледа и досега на деца.

6. 5. Данни за опаковката

Първична опаковка – блистери PVC/Al.

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

Вторична опаковка – картонена кутия.

Блистери в картонени кутии, съдържащи х 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

Препоръчва се да се спазват определените мерки за безопасност при работа с токсични 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 / РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20030426

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

13.06.2003 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

