

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

IMUPRIN

film tableta, 50mg

INN: azatioprin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 50mg aktivne supstance azatioprin. Pomoćna sredstva sa poznatim učinkom: laktoza. Za listu pomoćnih supstanci pogledajte odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Žuta okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta sa podionom crtom.

Podiona crta se ne treba koristiti za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Imuprin tablete se koriste kao imunosupresivni antimetabolit bilo sam ili, češće, u kombinaciji sa drugim agensima (obično kortikosteroidima) i procedurama koje utiču na imunološku reakciju. Terapijski efekat bi mogao biti vidljiv tek nakon više sedmica ili mjeseci i može uključivati efekat štednje steroida (steroid-sparing), čime se smanjuje toksičnost povezana sa visokom dozom i dugom upotrebom kortikosteroida.

Imuprin, u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim imunosupresivnim agensima i procedurama, pokazalo se da poboljšava opstanak transplantata, kao što su transplantati bubrega, transplantati srca i transplantati jetre; i da smanjuju zahtjeve za kortikosteroidima kod pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega.

Imuprin je indiciran u terapiji umjerene do teške inflamatorne bolesti crijeva (IBD) (Kronova bolest ili ulcerozni kolitis) kod pacijenata kod kojih je potrebna terapija kortikosteroidima, kod pacijenata koji ne podnose terapiju kortikosteroidima, ili kod pacijenata kod kojih je bolest otporna na standardnu terapiju prvog izbora.

Imuprin, bilo sam ili obično u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim lijekovima i procedurama, se koristi uz kliničku korist (koja može uključivati smanjenje doze ili prekid uzimanja kortikosteroida) kod dijela pacijenata koji pate od sljedećih poremećaja:

- teški reumatoidni artritis;
- sistemski eritemski lupus;
- dermatomiozitis i polimiozitis;
- auto-imuni hronični aktivni hepatitis;
- pemphigus vulgaris;
- poliarteritis nodosa;
- auto-imuna hemolitska anemija;
- hronična refraktorna idiopatska trombocitopenična purpura;

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

U situacijama kada nije praktična oralna primjena lijeka, mogu se koristiti injekcije azatioprina isključivo i.v. putem, međutim ovaj način primjene lijeka treba da se prekine čim se pacijentu može ponovo dati oralna terapija.

Potrebno je konsultovati specijaliziranu literaturu za smjernice radi kliničkog iskustva u posebnim stanjima.

##### Posebne skupine pacijenata

###### Odrasli

###### Transplantacija

U zavisnosti od primjenjenog imunosupresivnog režima, doza do 5 mg/kg tjelesne težine dnevno se može

dati prvog dana terapije.

Doza održavanja bi trebalo da bude od 1 do 4 mg/kg tjelesne težine dnevno i mora se prilagoditi u skladu sa kliničkim zahtjevima i hematološkoj toleranciji.

Dokazi ukazuju da terapiju Imuprinom treba održavati stalno, čak i ako su potrebne male doze, zbog rizika od odbacivanja transplantata.

#### *Ostale indikacije*

U principu, početna doza je od 1 do 3 mg/kg tjelesne težine dnevno, i treba je prilagođavati, u okviru ovih granica, u zavisnosti od kliničke reakcije (koja može biti nevidljiva sedmicama ili mjesecima) i hematološke tolerancije.

Kada je terapijska reakcija vidljiva, treba razmotriti smanjenje doze održavanja na najniži nivo koji je kompatibilan sa tom reakcijom. Ako ne dođe do poboljšanja stanja pacijenta u roku od 3 mjeseca, treba razmotriti odustajanje od Imuprina. Međutim, kod pacijenata sa IBD, potrebno je razmotriti dužinu trajanja terapije od najmanje dvanaest mjeseci i odgovor na terapiju možda neće biti klinički vidljiv sve dok ne prođu tri do četiri mjeseca od početka terapije.

Potrebna doza održavanja može varirati od manje od 1 mg/kg tjelesne težine dnevno do 3 mg/kg tjelesne težine dnevno, u zavisnosti od kliničkog stanja koje se liječi i individualne reakcije pacijenta, uključujući hematološku toleranciju.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Transplantacije*

Režim doziranja kod djece je isti kao kod odraslih (vidjeti dio 4.2 Odrasli - Transplantacije)

##### *Ostale indikacije*

Režim doziranja kod djece je isti kao kod odraslih (vidjeti dio 4.2 Odrasli - Ostale indikacije).

##### *Pretila djeca*

Kod djece koja su pretila može postojati potreba za višim dozama iz terapijskog opsega doza, pa je iz tog razloga preporučljivo da se pažljivo prati odgovor na terapiju (vidjeti dio 5.2).

#### Primjena kod starijih pacijenata

Ograničeno je iskustvo što se tiče davanja Imuprina starijim pacijentima. Iako raspoloživi podaci ne pružaju dokaze da je učestalost nuspojava kod starijih pacijenata viša nego kod drugih pacijenata koji uzimaju Imuprin, preporučuje se praćenje funkcije bubrega i jetre, i razmatranje potrebe za smanjenjem doze ukoliko postoji oštećenje funkcije (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenja funkcije bubrega

S obzirom da farmakokinetika primjene azatioprina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje. S obzirom da oštećenje funkcije bubrega može rezultirati sporijom eliminacijom azatioprina i njegovih metabolita, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Pacijente je potrebno pratiti radi moguće pojave neželjenih dejstava povezanih s doziranje lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

S obzirom da farmakokinetika primjene azatioprina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje. S obzirom da oštećenje funkcije jetre može rezultirati sporijom eliminacijom azatioprina i njegovih metabolita, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijente je potrebno pratiti radi moguće pojave neželjenih dejstava povezanih s doziranje lijeka (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

#### Pacijenti sa deficitom TPMT

Pacijenti bez ili sa niskom aktivnošću enzima tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) imaju povećan rizik za ozbiljnu toksičnost pri konvencionalnim dozama azatioprina i zahtijevaju značajno smanjenje doze. Optimalna početna doza za pacijente koji su homozigoti nije utvrđena (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Većina pacijenata sa TPMT deficitom, koji su heterozigoti, mogu podnositi preporučene doze azatioprina, ali kod nekih može postojati potreba za smanjenje doze. Dostupna su genotipska i fenotipska ispitivanja TPMT (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

#### Interakcije sa drugim lijekovima

Kada se inhibitori ksantin oksidaze, kao što je alopurinol, i azatioprin primjenjuju istovremeno, treba da se primjenjuje samo 25% uobičajene doze azatioprina, zbog toga što alopurinol smanjuje razgradnju azatioprina (vidjeti dio 4.5).

#### Pacijenti sa NUDT15 varijantom

Pacijenti sa naslijeđenim mutiranim NUDT15 genom imaju povećan rizik od ozbiljne toksičnosti azatioprina (vidjeti dio 4.4). Kod ovih pacijenata je generalno potrebno smanjenje doze; posebno kod onih koji su homozigoti NUDT15 varijante (vidjeti dio 4.4). Genotipsko testiranje NUDT15 varijante može biti razmotreno prije iniciranja terapije azatioprinom. U svakom slučaju, neophodno je pažljivo praćenje broja krvnih stanica.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Azatioprin se može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali pacijenti bi trebali imati ujednačen način primjene. Neki pacijenti osjete mučninu nakon što prvi put uzmu azatioprin. Kod oralne primjene, mučnina se ublažava primjenom lijeka nakon obroka. Međutim, primjena lijeka azatioprin nakon obroka može umanjiti oralnu apsorpciju, stoga je potrebno razmotriti praćenje terapijskog učinka nakon primjene lijeka na ovaj način (vidjeti dio 4.8).

Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima (vidjeti dio 4.5). Azatioprin je potrebno uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja mlijeka ili mliječnih proizvoda (vidjeti dio 5.2).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na azatioprin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Ako je pacijent preosjetljiv na 6-merkaptopurin, mora se obavijestiti nadležni ljekar zbog moguće preosjetljivosti na azatioprin.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Imunizacija živim vakcinama ima potencijal da izazove infekciju kod imunokompromitovanih domaćina, pa imunizacija živim vakcinama nije preporučljiva najmanje 3 mjeseca nakon prestanka terapije azatioprinom (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena ribavirina i azatioprina se ne preporučuje. Ribavirin može smanjiti efikasnost i povećati toksičnost azatioprina (vidjeti dio 4.5).

#### Praćenje

Postoje potencijalne opasnosti kod korištenja Imuprina. Trebalo bi ga propisati samo ukoliko se pacijent može adekvatno pratiti zbog toksičnih efekata tokom trajanja terapije.

Posebna pažnja treba da se obrati na hematološki status i na smanjenje doze održavanja na najmanju moguću kojom bi se zadržao klinički odgovor.

Predlaže se da se tokom prvih 8 sedmica terapije, sedmično rade nalazi krvnih zrnaca, uključujući trombocite, ili češće ako se koristi velika doza ili je prisutan težak renalni i/ili jetreni poremećaj. Analize krvi mogu se prorijediti kasnije tokom terapije, ali predlaže se da se kompletna analiza ponavlja mjesečno, ili barem u intervalima koji nisu kraći od 3 mjeseca.

Pri prvim znacima abnormalnog pada u hematološkim vrijednostima, potrebno je odmah prekinuti terapiju, jer broj leukocita i trombocita može nastaviti da pada i po prekidu terapije.

Pacijentima koji primaju Imuprin treba reći da odmah prijave svaki dokaz infekcije, neočekivanog modrenja ili krvarenja ili drugih manifestacija depresije koštane srži. Depresija koštane srži je reverzibilna ako se na vrijeme prekine primjena lijeka.

Azatioprin je hepatotoksičan i testove funkcije jetre treba rutinski pratiti tokom terapije. Češće praćenje se savjetuje kod pacijenata sa postojećim oboljenjem jetre ili kod pacijenata koji koriste drugu potencijalno hepatotoksičnu terapiju. Pacijente treba savjetovati da odmah prekinu terapiju ako primijete žuticu.

Postoje pojedinci sa naslijeđenom deficijencijom enzima tiopurin metiltransferaze (TPMT) koji mogu biti neuobičajeno osjetljivi na mijelosupresivni efekat azatioprina i skloni rapidnoj depresiji koštane srži nakon početka liječenja Imuprinom. Ovaj problem bi se mogao pogoršati dodatnom primjenom lijekova koji inhibiraju TPMT, kao što je olsalazin, mesalazin ili sulfasalazin. Također, kod pacijenata koji su primali 6-

MP (aktivni metabolit azatioprina) u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lijekovima (vidjeti odjeljak 4.8.) prijavljena je sekundarna leukemija i mijelodisplazija, a moguće zbog smanjene aktivnosti TPMT. Neke laboratorije nude mogućnost testiranja TPMT aktivnosti, iako se ti testovi nisu pokazali kao pouzdan način identifikovanja svih pacijenata kod kojih bi postojao rizik za ozbiljnu toksičnost. Iz tog razloga je neophodno pažljivo praćenje krvne slike svih pacijenata. Pri kombinaciji azatioprina i drugih lijekova kojima je primarna ili sekundarna toksičnost mijelosupresija može postojati potreba za smanjenjem doze azatioprina (vidjeti dio 4.5).

#### Pacijenti sa NUDT15 varijantom

Pacijenti sa naslijeđenim mutiranim NUDT15 genom imaju povećan rizik od ozbiljne toksičnosti azatioprina kao što je rana leukopenija i alopecija, od uobičajenih doza tiopurinske terapije. Kod njih je 5 generalno potrebno smanjenje doze, posebno kod onih koji su homozigoti NUDT15 varijante (vidjeti dio 4.2). Učestalost NUDT15 c.415C>T ima etničku varijabilnost od približno 10 % kod ljudi iz istočne Azije, 4 % kod ljudi iz Latinske Amerike, 0.2 % kod Evropljana i 0 % Afrikanaca. U svakom slučaju, neophodno je pažljivo praćenje broja krvnih stanica.

#### Preosjetljivost

Pacijentima koji su prethodno imali ispoljenu reakciju preosjetljivosti na 6-merkaptopurin ne bi se trebala savjetovati primjena njegovog lijeka prekursora azatioprina i obrnuto, osim ako je potvrđeno alergo testovima da je pacijent preosjetljiv samo na dotični lijek, a testovi su se pokazali negativnima za drugi lijek.

#### Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Oprez se savjetuje pri primjeni azatioprina kod pacijenata sa oštećenjem bubrega i/ili jetre. Smanjenje doze treba da se uzme u obzir kod ovih pacijenata, kao i pažljivo praćenje hematološkog statusa (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2).

#### Lesch-Nyhan sindrom

Postoje ograničeni dokazi da azatioprin nije djelotvoran kod pacijenata sa nedostatkom hipoksantinguanin-fosforibozil transferaze (Lesch-Nyhan sindrom). Zbog poremećaja metabolizma kod ovih pacijenata se ne preporučuje primjena azatioprina.

#### Mutagenost

Hromozomske abnormalnosti su dokazane kod pacijenata oba pola tretiranih azatioprinom. Teško je utvrditi ulogu azatioprina u razvoju ovih abnormalnosti.

Na limfocitima potomaka pacijenata koji su primjenjivali azatioprin uočene su hromozomske abnormalnosti koje su nestajale sa vremenom. Osim u izuzetno rijetkim slučajevima, nisu uočeni jasni fizički znakovi abnormalnosti kod potomaka osoba koje su liječene azatioprinom (vidjeti dio 4.6).

Azatioprin i dugotalasna ultraljubičasta svjetlost su pokazali sinergistički klastogeni efekt kod pacijenata liječenih azatioprinom zbog čitavog spektra poremećaja.

#### Karcinogenost (pogledati također dio 4.8. Neželjeni efekti)

Pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju su pod povećanim rizikom od dobijanja limfoproliferativnih i drugih malignih stanja, posebno raka kože (melanomi i nemelanomi), sarkoma (Kaposi i non-Kaposi) i uterinog cervikalnog karcinoma in situ. Čini se da je rizik povezan sa intenzitetom i trajanjem imunosupresivne terapije. Prijavljeno je da smanjenje ili prekid imunosupresije može biti udružen sa parcijalnom ili potpunom regresijom proliferativnih poremećaja.

Režim terapije koji podrazumijeva upotrebu više imunosupresiva (uključujući tiopurine) bi se, stoga, trebao koristiti s oprezom, obzirom da kombinovana terapija može dovesti do limfoproliferativnih poremećaja od koji su neki imali smrtni ishod. Kombinovana terapija sa više imunosupresiva povećava rizik od infekcije Epstein-Barr virusom (EBV) koji je udružen sa limfoproliferativnim poremećajem.

Pacijenti koji primaju višestruke imunosupresivne agense mogu biti pod rizikom od prekomjerne imunosupresije, pa bi takvu terapiju trebalo održavati na najnižem efikasnom nivou.

Kako je uobičajeno za pacijente sa povećanim rizikom od raka kože, izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV svjetlu trebalo bi ograničiti nošenjem zaštitne odjeće i korištenjem kreme za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Primljeni su izvještaji o hepatospleničnom T-staničnom limfomu kada se azatioprin koristi sam ili u kombinaciji sa anti-TNF supstancama ili drugim imunosupresivima. Iako se većina prijavljenih slučajeva

javila kod IBD populacije, također je bilo prijavljenih slučajeva i van ove populacije (vidjeti dio 4.8).

#### Sindrom aktivacije makrofaga

Sindrom aktivacije makrofaga (MAS) je poznati, životnougrožavajući poremećaj koji se može razviti kod pacijenata sa autoimunim stanjima, naročito kod inflamatornih bolesti crijeva (IBD), a koji mogu biti uzrokovani upotrebom azatioprina. Ukoliko dođe do sindroma aktivacije makrofaga ili se na isti posumnja, potrebno je što je prije moguće procijeniti terapiju i prekinuti tretman azatioprinom. Ljekari trebaju pratiti simptome infekcija kao što su EBV i citomegalovirusom (CMV), koji su poznati kao okidači ili uzročnici sindroma aktivacije makrofaga.

#### Infekcije virusom Varicella herpes zoster (VZV) (vidjeti također odjeljak 4.8. Neželjeni efekti)

Infekcije Varicella zoster virusom (vodene kozice i herpes zoster) mogu postati ozbiljne tokom terapije imunosupresivima. Potreban je poseban oprez kod sljedećih slučajeva:

Prije terapije imunosupresivima ljekar treba provjeriti da li je pacijent ikada imao VZV. Serološko testiranje može biti korisno kako bi se odredila prethodna izloženost virusu. Pacijenti koji u anamnezi nemaju infekciju VZV trebaju izbjegavati kontakt sa pacijentima koji imaju vodene kozice ili herpes zoster.

Ako je pacijent izložen VZV, posebnu pažnju treba pokloniti izbjegavanju pacijenata sa vodenim kozicama ili herpes zosterom, i pasivnoj imunizaciji sa varicella-zoster-imunoglobulinom (VZlg).

Ako je pacijent inficiran sa VZV potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere koje uključuju antiviralnu terapiju i suportivnu njegu.

#### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML, oportunistička infekcija uzrokovana JC virusom, prijavljena je kod pacijenata koji su koristili azatioprin sa drugim imunosupresivim lijekovima. Imunosupresivnu terapiju treba obustaviti pri pojavi prvih znakova ili simptoma koji ukazuju na PML, a zatim sprovesti adekvatnu evaluaciju da bi se postavila dijagnoza (vidjeti dio 4.8).

#### Hepatitis B (vidjeti dio 4.8)

Pacijenti zaraženi virusom hepatitisa B (definirani kao pacijenti pozitivni na hepatitis B površinski antigen [HbsAg] duže od šest mjeseci), ili pacijenti sa dokumentovanom HBV infekcijom u prošlosti, koji primaju imunosupresive, su pod povećanim rizikom od reaktivacije HBV replikacije, sa asimptomatskim povećanjem razine serumskog HBV DNA i ALT. Mogu se razmotriti lokalne smjernice, uključujući profilaktičku terapiju oralnim anti-HBV supstancama.

#### Neuromuskularni blokatori

Potreban je poseban oprez kada se azatioprin daje istovremeno sa neuromuskularnim blokatorima kao što su atrakrijum, rokuronijum, cisatrakrijum ili suksametonijum (također poznat kao sukcinilholin) (vidjeti dio 4.5). Anesteziozi bi trebali provjeriti da li njihovi pacijenti uzimaju azatioprin prije operativnog zahvata.

#### Laktoza

Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemom netolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

#### *Hrana, mlijeko i mliječni proizvodi*

Primjena azatioprina sa hranom može blago smanjiti sistemsku izloženost, ali mala je vjerovatnoća da će to biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.8). Stoga se azatioprin može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali pacijenti bi trebali imati ujednačen način primjene. Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima s obzirom da oni sadrže ksantin oksidazu, enzim koji metabolizira 6-merkaptopurin i stoga može dovesti do smanjene koncentracije 6-merkaptopurina u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Vakcine*

Imunosupresivna aktivnost azatioprina može rezultirati atipičnom i potencijalno štetnom reakcijom pri primjeni živih vakcina. Stoga se kod pacijenata primjena živih vakcina ne preporučuje u periodu najmanje 3 mjeseca nakon prestanka terapije azatioprinom (vidjeti dio 4.4).

Umanjena reakcija na mrtve vakcine je očekivana i takva reakcija na hepatitis B vakcinu je primjećena kod pacijenata pod kombinovanom terapijom azatioprina i kortikosteroida.

Mala klinička studija je pokazala da standardne doze azatioprina nemaju štetan uticaj na reakciju na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što je procijenjeno na osnovu srednje vrijednosti koncentracije anti-kapsularnih specifičnih antitijela.

#### Efekat istovremeno primijenjenih lijekova na azatioprin

##### *Ribavirin*

Inhibicijom enzima inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) ribavirin dovodi do smanjene produkcije aktivnih 6-tioguanin nukleotida. Prijavljena je teška mijelosupresija pri istovremenoj primjeni azatioprina i ribavirina, pa se zbog toga ne preporučuje istovremena primjena ovih lijekova (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

##### *Citostatični/mijelosupresivni agensi (vidjeti dio 4.4)*

Kad god je moguće, treba izbjegavati istovremenu primjenu citostatika, ili lijekova koji mogu imati mijelosupresivni efekt, kao što je penicilamin. Postoje oprečni klinički izvještaji o interakciji između azatioprina i kotrimoksazola koja je rezultirala ozbiljnim hematološkim abnormalnostima.

Postoje izvještaji o slučajevima koji sugerišu da se hematološke abnormalnosti mogu razviti kod istovremene primjene azatioprina i ACE inhibitora. Postoje naznake da cimetidin i indometacin mogu imati mijelosupresivne efekte koje može pojačati istovremena primjena sa azatioprinom.

##### *Alopurinol / oksipurinol / tiopurinol i drugi inhibitori ksantin oksidaze*

Aktivnost ksantin oksidaze se inhibira alopurinolom, oksipurinolom i tiopurinolom što rezultira smanjenom konverzijom biološki aktivne 6-tioinosinske kiseline u biološki neaktivnu 6-tiouričku kiselinu.

Kada se alopurinol, oksipurinol i/ili tiopurinol daju istovremeno sa 6-merkaptopurinom ili azatioprinom, doza 6-merkaptopurina i azatioprina treba da se smanji na jednu četvrtinu originalne doze (vidjeti dio 4.2).

Na osnovu nekliničkih podataka, drugi inhibitori ksantin oksidaze, kao što je febuksostat, mogu produžiti aktivnost azatioprina što potencijalno može rezultirati povećanom supresijom koštane srži. Istovremena primjena se ne preporučuje s obzirom da nema dovoljno podataka za određivanje adekvatnog umanjenja doze azatioprina.

##### *Aminosalicilati*

Postoje in vitro i in vivo dokazi da derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin ili sulfasalazin) inhibiraju enzim TPMT, zbog čega se trebaju razmotriti niže doze azatioprina pri istovremenoj primjeni sa derivatima aminosalicilata (vidjeti dio 4.4).

##### *Metotreksat*

Metotreksat (20 mg/m<sup>2</sup> oralno) povećava AUC 6-merkaptopurina za oko 31%, dok metotreksat (2 ili 5 g/m<sup>2</sup> intravenski) povećava AUC 6-merkaptopurina za 69% odnosno 93%.

##### *Infliksimab*

Uočena je interakcija između azatioprina i infliksimaba. Pacijenti koji primaju azatioprin iskusili su prolazno povišenje razine 6-TGN (6-tioguanin nukleotid, aktivni metabolit azatioprina) i smanjenje srednjeg broja leukocita u prvim sedmicama nakon infuzije infliksimaba, što se vratilo na prethodne razine nakon 3 mjeseca.

##### *Neuromuskularne supstance*

Postoje klinički dokazi da azatioprin djeluje antagonistički na ne-depolarizirajuće mišićne relaksanse kao što je kurare, d-tubokurarin i pankuronijum. Eksperimentalni podaci potvrđuju da azatioprin utiče reverzibilno na neuromuskularni blok koji proizvode ne-depolarizirajuće supstance kao što je dtubokurarin i pokazuju da azatioprin potencira neuromuskularni blok proizveden od strane nedepolarizirajućih supstanci kao što je sukcinilholin (vidjeti dio 4.4).

#### Uticaj azatioprina na druge lijekove

##### *Antikoagulansi*

Inhibicija antikoagulantnog efekta varfarina i acenokumarola prijavljena je pri istovremenoj primjeni sa azatioprinom, zbog čega mogu biti potrebne veće doze antikoagulanasa. Preporučuje se pažljivo praćenje testova koagulacije krvi pri istovremenoj primjeni antikoagulanasa i azatioprina.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Plodnost

Specifičan učinak terapije azatioprinom na plodnost kod ljudi nije poznat.

### Trudnoća

Pokazano je da postoji značajna transplacentarna i transamniotička transmisija azatioprina i njegovih metabolita sa majke na fetus.

Azatioprin ne treba da se daje pacijentima koji su trudni ili planiraju trudnoću u bliskoj budućnosti bez pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Dokazi o teratogenosti azatioprina kod muškaraca su dvosmisleni. Kao kod svake citotoksične terapije, adekvatne kontraceptivne mjere opreza se savjetuju kada bilo koji od partnera primjenjuje azatioprin.

### *Mutagenost*

Hromozomske abnormalnosti, koje vremenom nestaju, pokazale su se u limfocitima potomaka pacijenata koji su liječeni azatioprinom. Osim u vrlo rijetkim slučajevima, nije bilo vidljivih dokaza abnormalnosti kod potomaka pacijenata koji su liječeni azatioprinom.

Pokazalo se da azatioprin i dugo-talasno ultraljubičasto svjetlo imaju sinergijski klastogeni efekat kod pacijenata koji se liječe azatioprinom zbog raznih oboljenja (vidjeti dio 4.4).

Bilo je izvještaja o preranom rađanju i male težine novorođenčeta nakon što je majka izložena azatioprinu, posebno u kombinaciji sa kortikosteroidima. Također je bilo izvještaja o spontanom pobačaju nakon izlaganju majke ili oca.

Leukopenija i/ili trombocitopenija su prijavljeni kod jednog dijela novorođenčadi čije su majke uzimale azatioprin tokom trudnoće. Potreban je dodatni oprez i hematološko praćenje tokom trudnoće.

### Dojenje

U kolostrumu i mlijeku žena koje su primale azatioprin detektovan je 6-merkaptopurin. Dostupni podaci su pokazali da su nivoi izlučeni u mlijeko žena niski. Iz ograničenih dostupnih podataka, rizik za novorođenče/dojenče je malo vjerovatan ali ne može biti isključen.

Preporučuje se da žene koje primjenjuju azatioprin izbjegavaju dojenje osim ukoliko dobrobit nadvladava potencijalni rizik.

Ako se donese odluka da se doji, s obzirom da je 6-merkaptopurin jak imunosupresiv, dojena djeca se trebaju pažljivo pratiti za simptome imunosupresije, leukopenije, trombocitopenije, hepatotoksičnosti, pankreatitisa ili ostale simptome izloženosti 6-merkaptopurinu.

## 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nema podataka o uticaju azatioprina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Štetan efekat se ne može procijeniti na osnovu farmakologije ovog lijeka.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak sigurnosnog profila

Za ovaj lijek nema savremene kliničke dokumentacije koja se može koristiti za utvrđivanje učestalosti neželjenih dejstava. Neželjena dejstva mogu varirati u učestalosti u zavisnosti od indikacije.

Najvažnija neželjena dejstva uključuju depresiju koštane srži, najčešće izraženu kao leukopenija, trombocitopenija ili anemija; virusne, gljivične i bakterijske infekcije; oštećenje jetre opasno po život; preosjetljivost, Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sljedeći model je korišten za određivanje učestalosti neželjenih dejstava:

Veoma često ( $\geq 1/10$ ),

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1000$ )

Veoma rijetko ( $< 1/10.000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Veoma često	Virusne, gljivične i bakterijske infekcije kod primaoca organa koji primjenjuju azatioprin u kombinaciji sa drugim imunosupresivima
	Manje često	Virusne, gljivične i bakterijske infekcije kod ostalih grupa pacijenata
	Veoma rijetko	Prijavljeni su slučajevi infekcije JC virusom povezani sa PML nakon upotrebe azatioprina u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.4)
Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Rijetko	Neoplazme, uključujući limfoproliferativne poremećaje, rak kože (melanomski i nemelanomski), sarkomi (Kapošijev i ne-Kapošijev) i uterini cervikalni karcinom in situ, akutnu mijeloidnu leukemiju i mijelodisplaziju (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Hepatosplenički T-stanični limfom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Depresija funkcije koštane srži, leukopenija
	Često	Trombocitopenija
	Manje često	Anemija
	Rijetko	Agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastična anemija, eritroidna hipoplazija
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Reakcije preosjetljivosti
	Veoma rijetko	Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma rijetko	Reverzibilni pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina
	Manje često	Pankreatitis
	Veoma rijetko	Kolitis, divertikulitis i perforacija crijeva zabilježeni su kod primaoca organa, a teža dijareja kod pacijenata sa upalnom bolešću crijeva
Hepato-bilijarni poremećaji	Manje često	Holestaza
	Rijetko	Oštećenje jetre opasno po život
Nalazi	Manje često	Abnormalni testovi funkcije jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Alopecija
	Nepoznato	Sweet-ov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza), fotoosjetljivost

#### Opis izabranih neželjenih dejstava

##### *Infekcije i infestacije*

Pacijenti koji primaju azatioprin sam ili u kombinaciji sa drugim imunosupresivima, posebno kortikosteroidima, pokazali su povećanu podložnost virusnim, gljivičnim i bakterijskim infekcijama, uključujući ozbiljne ili atipične infekcije i reaktivaciju sa VZV, hepatitisom B i drugim infektivnim agensima (vidjeti dio 4.4).

##### *Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)*

Rizik od razvoja non-Hodgkin limfoma, i drugih maligniteta, posebno rak kože (melanomski i nemelanomski), sarkoma (Kapošijev i ne-Kapošijev) i uterini cervikalni rak in situ, je povećan kod pacijenata koji primaju imunosupresive, posebno kod pacijenata kojima su transplantirani organi koji primaju agresivnu terapiju i takva terapija bi se trebala održavati na najnižoj djelotvornoj razini. Povišen rizik od razvoja non-Hodgkin limfoma kod imunosupresiviranih pacijenata sa reumatoidnim 11 artritisom u usporedbi sa opštom populacijom je naizgled bar djelomično povezan sa samim oboljenjem.

Postoje rijetki izvještaji o akutnoj mijeloidnoj leukemiji i mijelodisplaziji (neke u vezi sa hromozomskim aberacijama).

#### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Azatioprin se može dovesti u vezu sa dozom uzrokovanim, obično reverzibilnim, oštećenjem funkcije koštane srži, najčešće ispoljenom kao leukopenija, ali ponekad i kao anemija i trombocitopenija, a rijede sa agranulocitozom, pancitopenijom i aplastičnom anemijom. Ova stanja se mahom javljaju kod pacijenata sklonih mijelotoksičnosti, kao što su pacijenti sa nedostatkom TPMT i oboljenjem bubrega ili jetre, i kod pacijenata kojima nije smanjena doza azatioprina pri istovremenoj primjeni terapije alopurinola.

Vežano za terapiju azatioprinom javio se reverzibilni dozom-uzrokovani porast u srednjoj vrijednosti korpuskularnog volumena i porast u sadržaju hemoglobina u crvenim krvnim zrnima. Primijećene su i megaloblastične promjene koštane srži, ali su rijetki slučajevi teške megaloblastične anemije i eritroidne hipoplazije.

#### *Poremećaji imunog sistema*

Tokom terapije tabletama i injekcijama azatioprina povremeno je zabilježeno nekoliko različitih kliničkih sindroma, u vidu idiosinkratičnih manifestacija preosjetljivosti. Kliničke karakteristike uključuju opštu malaksalost, vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, dijareju, groznicu, grčeve, egzantem, osip, vaskulitis, mijalgiju, artralgiu, hipotenziju, disfunkciju bubrega, disfunkciju jetre i holestazu (vidjeti dio Hepatobilijarni poremećaji).

U mnogim slučajevima, ponovljena primjena je potvrdila vezu sa azatioprinom.

U većini slučajeva neodložna obustava primjene azatioprina i primjena cirkulatorne podrške su dovele do opravka.

Vrlo rijetko su prijavljeni i smrtni ishodi u čijoj pozadini leže druge osnovne bolesti. Ukoliko se pojave reakcije preosjetljivosti, na individualnoj osnovi, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak terapije tabletama i injekcijama azatioprina.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Kod određenih pacijenata se nakon prve primjene azatioprina javlja mučnina. Kod oralne primjene, mučninu je moguće ublažiti primjenom tableta nakon obroka. Međutim, primjena azatioprin tableta nakon obroka može umanjiti oralnu apsorpciju, stoga je potrebno razmotriti praćenje terapijske efikasnosti nakon ovog načina primjene (vidjeti dio 4.2, 4.5 i 5.2).

Ozbiljne komplikacije uključujući kolitis, divertikulitis i crijevnu perforaciju, zabilježene su kod primaoca organa pod imunosupresivnom terapijom. Ipak, etiologija nije jasno utvrđena, te visoke doze kortikosteroida mogu biti dijelom odgovorne za ove neželjene efekte. Teži oblik dijareje koja se javlja nakon ponovnog uvođenja lijeka zabilježen je kod pacijenata koji primaju azatioprin zbog upalne crijevne bolesti. Kod ovakvih pacijenata treba imati na umu mogućnost veze između pogoršanja simptoma i primjene lijeka.

Kod malog broja pacijenata na terapiji azatioprinom zabilježen je pankreatitis, naročito kod primaoca bubrega i oboljelih od upalne bolesti crijeva.

#### *Hepatobilijarni poremećaji*

Povremeno su zabilježene holestaza i smanjena funkcija jetre u vezi sa primjenom azatioprina i obično se povlače nakon prestanka terapije. Ovo može biti povezano sa simptomima reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio Poremećaji imunološkog sistema).

Rijetko, ali po život opasno oštećenje jetre je zabilježeno kod hronične terapije azatioprinom, najčešće kod primaoca organa. Histološki nalazi obuhvataju sinusoidalnu dilataciju, peliosis hepatis, venookluzivna oboljenja i nodularnu regenerativnu hiperplaziju. U nekim slučajevima, prekid terapije azatioprinom je doveo do privremenog ili stalnog poboljšanja simptoma i histološkog nalaza jetre.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Gubitak kose je zabilježen kod niza pacijenata na terapiji azatioprinom ili drugim imunosupresivima. U mnogo slučajeva se stanje popravilo iako je terapija nastavljena.

#### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je učestalost, vrsta i težina neželjenih dejstava kod djece jednaka kao kod odraslih.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi i znakovi

Infekcije nepoznatog porijekla, ulceracije grla, modrice i krvarenje su glavni znaci predoziranja azatioprinom i nastaju zbog depresije koštane srži, koja može biti maksimalna nakon 9 do 14 dana. Ovi znaci se prije javljaju usljed hroničnog predoziranja nego nakon jednokratnog akutnog predoziranja. Zabilježen je slučaj pacijenta koji se predozirao jednokratnom dozom od 7,5 g azatioprina. Neposredni toksični efekt se manifestirao mučninom, povraćanjem i dijarejom, praćenim blagom leukopenijom i blagim poremećajima funkcije jetre. Oporavak je protekao bez komplikacija.

##### Liječenje

Kako ne postoji specifičan antidot, potrebno je pažljivo praćenje krvne slike i sprovođenje opštih suportivnih mjera zajedno sa adekvatnom transfuzijom krvi ukoliko je potrebna. Aktivne mjere (kao što je primjena aktivnog uglja) možda neće biti efikasne kod predoziranja azatioprinom, osim u slučaju ako se procedura može poduzeti unutar 60 min od ingestije.

Dalja terapija predoziranja treba da bude kako je klinički indikovano ili sprovedena prema preporukama nacionalnog centra za kontrolu trovanja, ako postoji.

Nije poznata djelotvornost dijalize kod slučajeva predoziranja azatioprinom, iako je azatioprin dijelom moguće ukloniti dijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** antineoplastici i imunomodulatori, imunosupresivi, ostali imunosupresivi

**ATC kod:** L04AX01

##### Mehanizam djelovanja

Azatioprin je prekursor (pro-drug) 6-merkaptopurina (6-MP). 6-MP je neaktivan ali djeluje kao purinski antagonist i zahtijeva preuzimanje od strane ćelije i intraćelijsku razgradnju do tioguaninskih nukleotida (TGN) za imunosupresiju. TGN i drugi metaboliti (npr. 6-metil-merkaptopurin ribonukleotid) inhibiraju de novo sintezu i interkonverziju purinskih nukleotida. TGN se takođe inkorporiraju u nukleinske kiseline i time doprinose imunosupresivnom efektu lijeka. Drugi potencijalni mehanizmi djelovanja azatioprina uključuju inhibiciju mnogih puteva u biosintezi nukleinskih kiselina, čime se sprječava proliferacija ćelija uključenih u određivanje i amplifikaciji imunog odgovora.

Zbog ovih mehanizama, terapijski efekat lijeka Imuprin može biti vidljiv tek nakon nekoliko sedmica ili mjeseci.

Aktivnost metilnitroimidazolne grupe, metabolita azatioprina ali ne i 6-MP, nije sa sigurnošću definisana. Ipak, u nekoliko sistema se pokazalo da modifikuje aktivnost azatioprina u poređenju sa uticajem na 6-

MP.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Apsorpcija

Azatioprin se dobro apsorbira nakon oralne primjene. Iako nema studija učinka uzimanja hrane na azatioprin, provedene su farmakokinetičke studije sa 6-merkaptopurinom koje su relevantne i za azatioprin. Srednja relativna bioraspoloživost 6-merkaptopurina bila je približno 27% niža nakon primjene sa hranom i mlijekom u usporedbi sa uzimanjem lijeka nakon noćnog gladovanja. 6-merkaptopurin nije stabilan u mlijeku zbog prisustva ksantin oksidaze (30% degradacija u toku 30 minuta) (vidjeti dio 4.2). Azatioprin se može uzimati sa hranom ili na prazan želudac, ali bi pacijenti trebali standardizirati način uzimanja lijeka. Lijek se ne bi trebao uzimati sa mlijekom ili mliječnim proizvodima (vidjeti dio 4.2).

Nakon oralne primjene [<sup>35</sup>S]-azatioprina, maksimalna plazmatska radioaktivnost se javlja nakon 1-2 sata i opada sa poluživotom od 4-6 sati. Ovo nije procjena poluživota samog azatioprina, ali odražava eliminaciju iz plazme azatioprina i metabolita lijeka koji sadrže [<sup>35</sup>S]. Kao posljedica brzog i opsežnog metabolizma azatioprina, samo dio radioaktivnosti izmjerene u plazmi sastoji se od nemetaboliziranog lijeka. Studije u kojima su određivane plazmatske koncentracije azatioprina i 6-merkaptopurina nakon intravenske primjene azatioprina, pokazale su da je srednje plazmatsko T<sub>1/2</sub> za azatioprin u opsegu od 6-28 minuta, a srednje plazmatsko T<sub>1/2</sub> za 6-merkaptopurin u opsegu od 38-114 minuta nakon i.v. primjene lijeka.

Azatioprin se uglavnom izlučuje kao 6-tiourična kiselina u urinu. 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol je također otkriven u urinu kao manji ekskretorni produkt. Ovo ukazuje da se azatioprin ne razlaže isključivo nukleofilnim napadom na 5-poziciji nitroimidazalnog prstena kako bi nastali 6-merkaptopurin i 1-metil-4-nitro-5-(S-glutation)imidazol. Mala količina lijeka se može razlagati između S atoma i purinskog prstena. Samo mala količina primjenjene doze azatioprina se izlučuje nemetabolizirana putem urina.

### Biotransformacija

#### *Tiopurin S-metil transferaza (TPMT)*

Aktivnost TPMT je u inverznoj vezi sa koncentracijom tioguaninskih nukleotida nastalih iz 6-merkaptopurina u crvenim krvnim zrnima, gdje veća koncentracija tioguaninskih nukleotida dovodi do većeg smanjenja broja bijelih krvnih zrnaca i neutrofila. Pojedinci sa deficijencijom TPMT mogu imati vrlo visoke citotoksične koncentracije tioguaninskih nukleotida.

Genotipskim testiranjem može se utvrditi alelski model pacijenta. Trenutno, 3 alela- TPMT\*2, TPMT\*3A i TPMT\*3C - su kod 95% pojedinaca zaslužni za smanjenu aktivnost TPMT. Otprilike 0,3% (1:300) pacijenata ima dva nefunkcionalna alela TPMT gena (homozigoti), i malu ili nemjerljivu enzimsku aktivnost. Otprilike 10% pacijenata ima jedan nefunkcionalan alel TPMT gena (heterozigoti), što dovodi do niske ili umjerene aktivnosti enzima dok 90% pacijenata ima normalnu TPMT aktivnost sa dva funkcionalna alela. Takođe postoji grupa od oko 2% pacijenata koji imaju izuzetno visoku TPMT aktivnost. Fenotipsko testiranje određuje nivo tiopurinskih nukleotida ili TPMT aktivnost u crvenim krvnim zrnima, što može biti informativno (vidjeti dio 4.4).

### Posebne populacije pacijenata

#### *Pedijatrijska populacija - pretila djeca*

U kliničkoj studiji sprovedenoj u SAD-u, 18 djece (starosti od 3 do 14 godina) je ravnomjerno podjeljeno u dvije grupe; odnos mase i visine ili iznad ili ispod 75-og percentila. Svako dijete je bilo na terapiji održavanja 6-merkaptopurinom i doza je preračunata na osnovu površine tijela. Srednja vrijednost AUC (0-∞) 6-merkaptopurina u grupi iznad 75-og percentila bila je 2,4 puta niža nego u grupi ispod 75-og percentila. Zbog toga treba razmotriti potrebu za višim dozama iz terapijskog opsega azatioprina kod prehranjene djece i pažljivo pratiti terapijski odgovor (vidjeti dio 4.2).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

U studijama sa azatioprinom nije uočena razlika u farmakokinetici 6-merkaptopurina između pacijenata sa uremijom i pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega. Obzirom da se malo zna o aktivnim metabolitima azatioprina kod oštećenja funkcije bubrega, potrebno je razmotriti smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Azatioprin i/ili njegovi metaboliti se eliminišu hemodijalizom, tako da se oko 45% radioaktivnih metabolita eliminiše za vrijeme 8-satne dijalize.

### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Studija sa azatioprinom je sprovedena u tri grupe pacijenata sa transplantacijom bubrega: grupa pacijenata bez oštećenja funkcije jetre, grupa sa oštećenjem funkcije jetre (ali bez ciroze) i grupa sa oštećenjem funkcije jetre i cirozom. Studija je pokazala da je izloženost 6-merkaptopurinu bila 1,6 puta veća kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (ali bez ciroze) i 6 puta veća kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i cirozom, u poređenju sa pacijentima bez oštećenja funkcije jetre. Zbog navedenog, treba uzeti u obzir smanjenje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

### **5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

#### Teratogenost

Studija na gravidnim pacovima, miševima i zečevima kojima je primjenjivan azatioprin u dozi od 5-15 mg/kg tjelesne mase/dnevno tokom perioda organogeneze je pokazala različit stepen abnormalnosti fetusa. Teratogenost je bila evidentna kod zečeva pri dozi 10 mg/kg tjelesne mase/dnevno.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Tijelo tablete: Laktoza monohidrat, kukuruzni skrob, povidon, celuloza, mikrokristalna, skrob, preželatinizovan, silicijum-dioksid, koloidni bezvodni, magnezijum stearat, talk;  
Omotač: hipromeloza, polietilen glikol 400, titanijum dioksid E171, vještačka boja (Kvinolin žuta *aluminium lake*) E104.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ne postoji.

### **6.3. Rok upotrebe**

Pet (5) godina

Lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe, koji je naveden na pakovanju.

### **6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C zaštićeno od vlage i svjetlosti.

*Čuvati van vidokrug a i domašaja djece!*

### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

IMUPRIN film tablete se pakuju u PVC/Al blistere od kojih svaki sadrži 10 film tableta.

U prometu se nalaze dva pakovanja:

1. Kartonska kutija sa 20 film tableta (dva PVC/Al blistera u kutiji);
2. Kartonska kutija sa 100 film tableta (deset PVC/Al blistera u kutiji);

### **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Neupotrebljen lijek uništavati u skladu sa važećim propisima.

### **6.7 Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ LIJEKA**

Remedica Ltd, Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

Remedica Ltd, Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

## **8. NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET NA TRŽIŠTE BiH**

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Stefana Dečanskog 258 76300 Bijeljina, BiH

## 9. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IMUPRIN, film tableta, 20x50mg: 04-07.3-2-9025/16 od 18.07.2017.

IMUPRIN, film tableta, 100x50mg: 04-07.3-2-9026/16 od 18.07.2017.