

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jayempi 10 mg/ml suukaudne suspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 10 mg asatiopriini.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Suspensioon sisaldab 1,5 mg naatriumbensoati (E211) ühe ml kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Kollane viskoosne suspensioon

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Jayempi on näidustatud kasutamiseks koos teiste immunosupressantidega siiriku äratõukereaktsiooni profülaktikaks patsientidel, kellele siiratakse allogeenne neer, maks, süda, kops või pankreas. Asatiopriin on näidustatud kasutamiseks osana immunosupressiivsest raviskeemist lisaks immunosupressantidele, mis on põhiravimid (baasimmunosupressioon).

Jayempit kasutatakse immunosupressiivse antimetaboliidina kas üksi või sagedamini koos muude ravimitega (tavaliselt kortikosteroidid) ja/või immuunvastust mõjutavate protseduuridega.

Jayempi on näidustatud alljärgnevate haiguste korral patsientidele, kes ei talu glükokortikosteroide või kellel ravivastus glükokortikosteroidide suurtele annustele on ebapiisav:

- raske aktiivne reumatoidartriit (krooniline polüartriit), mida pole võimalik ohjata vähem toksiliste toimeainetega (haigust modifitseerivad) ravimid;
- autoimmuunne hepatiit;
- süsteemne erütematoosne luupus;
- dermatomüosiit;
- nodoosne polüarteriit;
- *pemfigus vulgaris* ja bulloosne pemfigoid;
- Behçeti tõbi;
- refraktoorne autoimmuunne hemolüütiline aneemia, mida põhjustavad „soojad“ IgG antikehad;
- krooniline refraktoorne idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur.

Jayempit kasutatakse mõõduka kuni raske kroonilise põletikulise soolehaiguse (Crohni tõbi või haavandiline koliit) raviks patsientidel, kes vajavad glükokortikosteroidravi, kuid kes ei talu glükokortikosteroide või kelle haigus pole teiste tavaliste esmavaliku ravimitega ravitav.

See on näidustatud ka taastekkiva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidele, kui näidustatud on immunomoduleeriv ravi, kuid ravi beetainterferooniga ei ole võimalik või kui asatiopriiniga on varem saavutatud stabiilne ravivastus.

Jayempi on näidustatud generaliseerunud raskekujulise müasteenia raviks. Olenevalt haiguse raskusastmest tuleb Jayempit manustada koos glükokortikosteroididega toime aeglase alguse tõttu ning pärast mõnda ravikuud tuleb glükokortikosteroidide annust järk-järgult vähendada.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Jayempiga peab alustama immunosupressiivsete ravimite manustamises ja jälgimises kogunud arst.

##### Annustamine

###### *Siirdamine*

Sõltuvalt valitud immunosupressiivsest raviskeemist tohib esimesel ravipäeval manustada kuni 5 mg kehamassi kg kohta.

Säilitusannus võib olla vahemikus 1...4 mg kehamassi kg kohta ööpäevas ja seda tuleb kohandada kliiniliste nõuete ja hematoloogilise talutavuse järgi.

Siiriku äratõukereaktsiooni riski tõttu tuleb ravi asatiopriiniga jätkata püsivalt, isegi kui vajalik on vaid väike annus.

###### *Hulgiskleroos (ainult täiskasvanud)*

Tavaline annus hulgiskleroosi taastekivite vormide ravis on 2...3 mg kehamassi kg kohta ööpäevas. Toime avaldumiseni võib osutada vajalikuks üle aasta kestev ravi ja haiguse tegeliku kontrolli alla saamiseni üle 2 aasta kestev ravi.

###### *Raskekujuline müasteenia*

Soovitav annus raskekujulise müasteenia ravis on 2...3 mg kehamassi kg kohta ööpäevas. Soodne ravitoime avaldub tavaliselt kõige varem 2...6 kuud pärast ravi algust. Olenevalt haiguse raskusastmest võib olla vaja Jayempit manustada koos glükokortikosteroididega, sest toime teke ravi alguses on aeglane. Glükokortikosteroidide annust võib mitme kuu jooksul järk-järgult vähendada. Ravi Jayempiga peab jätkama vähemalt 2...3 aastat.

###### *Krooniline aktiivne autoimmuunne hepatiit*

Algannus on tavaliselt 1,0...1,5 mg kehamassi kg kohta ööpäevas ja säilitusannus on kuni 2 mg kehamassi kg kohta ööpäevas.

###### *Annustamine teistel näidustustel*

Üldiselt on algannus 1...3 mg kehamassi kg kohta ööpäevas, mida tuleb kohandada kliinilise ravivastuse (mis ei pruugi avalduda enne nädalaid või kuid) ja hematoloogilise talutavuse järgi.

Kui ilmneb ravivastus, tuleb kaaluda säilitusannuse vähendamist vähimale tasemele, millega ravivastus säilib. Kui patsiendi seisund 3...6 kuu jooksul ei parane, tuleb kaaluda ravimi võtmise lõpetamist.

Vajalik säilitusannus võib olla vahemikus alla 1...3 mg kehamassi kg kohta ööpäevas, sõltuvalt ravitavast kliinilisest seisundist ja patsiendi individuaalsest ravivastusest, sh hematoloogilisest talutavusest.

Põletikulise soolehaigusega patsientidel tuleb siiski kaaluda vähemalt 12 kuud kestvat ravi, kusjuures kliiniline ravivastus võib ilmnedas alles 3...4 kuu pärast.

###### *Koostoimed ksantiini oksüdaasi inhibiitoritega*

Ksantiini oksüdaasi inhibiitorite, nt allopurinooli, oksüpurinooli ja tiopurinooli samaaegsel kasutamisel tuleb asatiopriini annus vähendada veerandini tavapärasest annusest, sest allopurinool, oksüpurinool ja tiopurinool vähendavad asatiopriini metabolismi (vt lõik 4.5).

Allolevas tabelis on esitatud annuse (mg) ümberarvestamine mahuühikuteks (ml) eri vanuste, kehmasside ja annuste järgi, kasutades kaht suusüstalt.

**Tabel 1. Annuse (mg) ümberarvestamine mahuühikuteks (ml), kasutades kaht suusüstalt**

Vanus (aastat)	Kehamass* (kg)	Annus†									
		1 mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 kuu	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 kuud	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 kuud	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 kuud	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 kuud	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 kuud	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

\*50. protsentil Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO; 0...10 aastat) ja Ühendkuningriigi

(11...18 aastat) poiste kasvutabelite järgi

†30 mg ja väiksemad annused tuleb tõmmata 3 ml (punasesse) suusüstlasse, millel on 0,1 ml (1 mg) skaalajaotised. Üle 30 mg annused tuleb tõmmata 12 ml (valgesse) suusüstlasse, millel on 0,25 ml (2,5 mg) skaalajaotised (tumedad lahtrid).

#### Patsientide erirühmad

##### *Lapsed*

##### *Siirdamine*

Annustamine lastel on sama kui täiskasvanutel.

##### *Raskekujuline müasteenia*

Annustamine lastel on sama kui täiskasvanutel.

##### *Krooniline aktiivne autoimmuunne hepatiit*

Annustamine lastel on sama kui täiskasvanutel.

##### *Annustamine teistel näidustustel*

Annustamine lastel on sama kui täiskasvanutel.

##### *Juveniilne idiopaatiline artriit*

Jayempi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...16 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

##### *Hulgiskleroos*

Puudub Jayempi asjakohane kasutus lastel hulgiskleroosi näidustusel.

### *Ülekaalulised lapsed*

Ülekaalulised lapsed võivad vajada annusevahemiku suuremaid annuseid. Seetõttu on soovitatav ravivastuse hoolikas jälgimine (vt lõik 5.2).

### *Eakad*

Soovitatav on jälgida neeru- ja maksafunktsiooni ning talitlushäire korral annust vähendada (vt lõik 4.2). Kasutama peaks annusevahemiku väiksemaid annuseid. Hemogrammi kontrollimise kohta vt lõik 4.4.

### *Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus*

Maksa- ja/või neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb annust vähendada annusevahemiku väiksemate annusteni (vt lõik 4.4).

### *TPMT-vaegusega patsiendid*

Päriliku väikese või puuduva tiopuriini S-metüültransferaasi (TPMT) aktiivsusega patsientidel on asatiopriini tavapärase annuste kasutamisel suurem risk asatiopriini raske toksilisuse tekkeks ja neil on üldiselt vaja annust oluliselt vähendada. Vaeguse homosügootse vormiga patsientidel ei ole optimaalset algannust veel kehtestatud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Enamik TPMT-vaeguse heterosügootse vormiga patsiente talub asatiopriini soovitatavaid annuseid, kuid mõnel patsientidel võib olla vaja annust vähendada. TPMT kohta on saadaval genotüübi ja fenotüübi määramise testid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *NUDT15-variandiga patsiendid*

Päriliku muteerunud NUDT15-geeniga patsientidel on suurem risk asatiopriini raske toksilisuse tekkeks (vt lõik 4.4). Sellised patsiendid vajavad üldjuhul annuse vähendamist (eriti NUDT15-variandi suhtes homosügootsed patsiendid). Enne asatiopriinravi alustamist võib kaaluda NUDT15-variantide genotüübi määramist. Igal juhul on vajalik hemogrammi hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

## Manustamisviis

Jayempi on ette nähtud suukaudseks kasutuseks ja enne manustamist tuleb see loksutades uuesti dispergeerida.

Ettenähtud manustamisviisi järgi vajaliku annuse mõõtmiseks milliliitrites on pakendis kaks suusüstalt: 3 ml (punase kolviga) ja 12 ml (valge kolviga). Suusüstalde skaalajaotised on vastavalt 0,1 ml (1 mg) ja 0,25 ml (2,5 mg).

Tervishoiutöötaja peab patsienti või hooldajat nõustama, millist süstalt kasutada, et oleks tagatud õige koguse manustamine.

Täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole neelamisraskusi, võib olla sobivam ja mugavam kasutada tahkeid suukaudseid ravimvorme.

Jayempit tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söögikorda või piima joomist.

Pärast iga annuse manustamist tuleb juua vett, et tagada annuse täpne ja järjepidev makku jõudmine.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine asatiopriini, 6-merkaptopuriini (asatiopriini metaboliit) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.
- Mis tahes elusvaktsiin, eriti tuberkuloosi, rõugete ja kollapalaviku vaktsiin (vt lõik 4.5).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Jälgimine

Olemasolevate raskete infektsioonide, maksa ja luuüdi funktsiooni raskete häirete ning pankreatiidi korral tohib ravi Jayempiga alustada ainult pärast kasu ja riski põhjalikku analüüsi ja alltoodud ettevaatusabinõusid järgides.

Erist tähelepanu tuleb pöörata hemogrammi jälgimisele. Vajadusel tuleb säilitusannust vähendada võimalikult palju nii, et säiliks kliiniline ravivastus.

Asatiopriini tohib määrata vaid juhul, kui patsienti on kogu ravi kestel võimalik hematoloogiliste ja maksatoimete suhtes piisavalt jälgida.

Esimese 8 ravinädala jooksul tuleb vähemalt üks kord nädalas kontrollida hemogrammi, sh trombotsüütide arvu. Hemogrammi tuleb sagedamini kontrollida järgmistel juhtudel:

- suurte annuste kasutamine;
- eakad patsiendid;
- neerufunktsiooni kahjustus: hematoloogilise toksilisuse tekkimisel tuleb annust vähendada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2);
- maksafunktsiooni kahjustus: sel juhul tuleb maksafunktsiooni regulaarselt jälgida ja maksa- või hematoloogilise toksilisuse ilmnemisel annust vähendada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2).

Eriti hoolikalt vajavad jälgimist asatiopriini kasutavad maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid, sest teatatud on eluohtlikest maksakahjustustest (vt lõik 4.8). See on eriti oluline maksafunktsiooni raske kahjustusega patsientidel, kellel tohib asatiopriini kasutada ainult pärast kasu ja riski põhjalikku analüüsi.

Asatiopriin on hepatotoksiline, mistõttu tuleb ravi ajal teha regulaarselt maksafunktsiooni analüüse. Sagedasem kontrollimine on soovitatav maksahaigusega patsientidel ja patsientidel, kes saavad muud võimalike hepatotoksiliste kõrvaltoimetega ravi. Patsiente tuleb hoiatada, et ikteruse tekkimisel tuleb asatiopriini kasutamine kohe lõpetada.

Hemogrammi tegemise sagedust võib vähendada 8 nädala pärast ja seda tuleb edaspidi korrata igakuiselt või vähemalt iga 3 kuu tagant (minimaalselt korra kvartalis).

Hemogrammi esimeste kõrvalekallete täheldamisel tuleb ravi kohe katkestada, sest leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine võib jätkuda ka pärast ravi lõppu.

Asatiopriini kasutavaid patsiente tuleb hoiatada, et nad teataksid arstile kohe, kui tekivad mis tahes infektsiooni tunnused, ebatavalised verevalumid või muud viited müelosupressioonile. Kui asatiopriin kohe katkestatakse, on müelosupressioon pöörduv.

##### Tiopuriini metüültransferaas (TPMT)

Umbes 10%-l patsientidest on geneetilise polümorfismi tõttu vähenenud ensüümi tiopuriini metüültransferaasi (TPMT) aktiivsus. Asatiopriini lagundamine on häiritud eriti homosügootsetel inimestel, mistõttu on müelotoksiliste toimete risk suurem.

Neid toimeid võib veelgi suurendada manustamine koos TPMT-ensüümi inhibeerivate ravimitega, nt olsalasiin, mesalasiin või sulfasalasiin (vt lõik 4.5). Lisaks on kirjeldatud võimalikku seost TPMT aktiivsuse vähenemise ja sekundaarse leukeemia ning müelodüsplaasia vahel üksikutel patsientidel, kes said 6-merkaptopuriini (asatiopriini aktiivne metaboliit) koos teiste tsütotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.8).

Enne ravi on soovitatav kontrollida patsienti TPMT-vaeguse suhtes, eriti kui kasutatakse asatiopriini suuri annuseid või kui hemogrammis tekivad kiiresti kõrvalekalded.

## NUDT15-variandiga patsiendid

Päriliku muteerunud NUDT15-geeniga patsientidel on suurem risk tiopuriini tavapäraste annuste kasutamisel asatiopriini raske toksilisuse, nt varase leukopeenia ja alopeetsia tekkeks. Üldiselt vajavad sellised patsiendid, eriti NUDT15-variantide homosügootsed kandjad, annuse vähendamist (vt lõik 4.2). NUDT15 c.415C>T sageduse etniline varieeruvus on Ida-Aasia päritolu patsientidel ligikaudu 10%, Hispaania päritolu patsientidel 4%, Euroopa päritolu patsientidel 0,2% ja Aafrika päritolu patsientidel 0%. Igal juhul on vajalik hemogrammi hoolikas jälgimine.

## Leschi-Nyhani sündroom

Piiratud andmed näitavad, et asatiopriin ei ole efektiivne päriliku hüpoksantiini-guaaniini-fosforibosüültransferaasi vaegusega (Leschi-Nyhani sündroom) patsientidel. Sel põhjusel ei tohi neil patsientidel asatiopriini kasutada.

## Varicella zoster'i viirusnakkus

*Varicella zoster*'i viirusnakkus (VZV: tuulerõuged ja vöötohatis) võib immunosupressantide manustamise ajal muutuda raskeks (vt lõik 4.8).

Enne immunosupressantide manustamise algust peab arst kontrollima, kas patsient on varem põdenud VZV-nakkust. Varasema kokkupuute tuvastamiseks võivad olla vajalikud seroloogilised testid. Patsiendid, kes ei ole selle viirusega varem kokku puutunud, peavad vältima kokkupuudet inimestega, kellel on tuulerõuged või vöötohatis. Kui patsient puutub VZV-ga kokku, tuleb olla eriti ettevaatlik, et neil ei tekiks tuulerõugeid ega vöötohatist, ning kaaluda tuleb passiivset immuniseerimist *varicella zoster*'i immunoglobuliiniga (VZIG).

Kui patsient nakatub VZV-ga, tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed, mis võivad hõlmata viirusevastast ravi, asatiopriiniga ravimise lõpetamist ja toetavat ravi.

## Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Patsientidel, kes said asatiopriini koos muude immunosupressantidega, on kirjeldatud JC-viiruse põhjustatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (vt lõik 4.8). Immunosupressiivne ravi tuleb katkestada esimeste progresseeruvale multifokaalsele leukoentsefalopaatiale viitavate tunnuste või sümptomite ilmnemisel ja diagnoosimiseks tuleb läbi viia asjakohane hindamine.

## Mutageensus

Asatiopriiniga ravitud nii mees- kui ka naispatsientidel on täheldatud kromosomaalseid kõrvalekaldeid. Asatiopriini rolli nende kõrvalekallete kujunemisel on raske hinnata.

Asatiopriiniga ravitud patsientide järglaste lümfotsüütidest on leitud aja jooksul kaduvaid kromosomaalseid kõrvalekaldeid. Asatiopriiniga ravitud patsientide järglastel ei ole esinenud selgeid füüsilisi viiteid kõrvalekaltele, v.a väga harvadel juhtudel.

Asatiopriiniga ravitud patsientidel on mitme haiguse korral täheldatud asatiopriini ja pikalainelise ultraviolettkiirguse sünergilist klastogeenset toimet.

## Kantserogeensus

Immunosupressiivset ravi (sh asatiopriini) saavatel patsientidel on suurem risk lümfoproliferatiivsete haiguste ja muude pahaloomuliste kasvaja, eelkõige nahavähi (melanoom ja mittemelanoom), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoomid) ja emakakaela *in situ* vähi tekkeks (vt lõik 4.8). Suurem risk näib olevat seotud immunosupressiivse ravi tugevuse ja kestusega. On andmeid, et immunosupressiivse ravi katkestamise järel lümfoproliferatiivne haigus osaliselt taandub.

Mitmed immunosupressanti (sh tiopuriinid) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu rakendada ettevaatlikult, sest see võib põhjustada teatud juhtudel surmaga lõppevaid lümfoproliferatiivseid haigusi. Mitmed

samaaegselt manustatava immunosupressandi kombinatsioon suurendab Epstein-Barri viirusega (EBV) seotud lümfo proliferatiivsete haiguste tekke riski.

Põletikulise soolehaigusega patsientidel, kes kasutavad asatiopriini samaaegselt tuumori nekroosifaktori (TNF) vastaste ravimitega, on teatatud hepatosplenaalsest T-rakklümfoomist.

Mitmed immunosupressiivset ravimit saavatel patsientidel on oht liigseks immunosupressiooniks. Seetõttu tuleb sellist ravi manustada väikseimas efektiivses annuses.

Samamoodi tuleb patsientidel, kellel on suur nahavähi tekkerisk, piirata kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning nad peavad kandma kaitseriietust ja kasutama kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendit, et vähendada nahavähi ja fotosensitiivsuse riski (vt ka lõik 4.8).

#### Makrofaagide aktiveerumise sündroom

Makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS) on tuntud eluohtlik haigus, mis võib tekkida autoimmuunhaiguse, eelkõige põletikulise soolehaigusega (IBD) patsientidel, ning asatiopriini kasutamine võib vastuvõtlikkust selle haiguse tekkeks suurendada. Kui tekib makrofaagide aktiveerumise sündroom või on selle kahtlus, tuleb seda hinnata ja ravida võimalikult vara ning ravi asatiopriiniga tuleb katkestada. Arstid peavad olema eriti tähelepanelikud selliste nakkuste suhtes nagu Epstein-Barri viirus ja tsütomegaloviirus, sest teadaolevalt käivitavad need makrofaagide aktiveerumise sündroomi.

#### Teratogeensus / rasestumisvastased vahendid

Prekliinilistes uuringutes oli asatiopriin mutageenne ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Kuna andmed asatiopriini teratogeense potentsiaali kohta inimestel on vastuolulised, peavad reproduktiivses eas mees- ja naispatsiendid asatiopriiniga ravimise ajal ja vähemalt 6 kuud pärast asatiopriiniga ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. See kehtib ka patsientidele, kellel on kroonilisest ureemiast põhjustatud viljakushäire, sest pärast siirdamist viljakus tavaliselt taastub. On teatatud, et asatiopriin vähendab emakasiseste rasestumisvastaste vahendite (spiraali või T-kujulise vaskspiraali) toimet. Seetõttu on soovitatav kasutada teisi või täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka lõik 4.6).

#### Neuromuskulaarset ülekannet blokeerivad ained

Eriti ettevaatlik tuleb olla asatiopriini manustamisel koos neuromuskulaarset ülekannet blokeerivate ainetega, nt atrakuurium, rokuroonium, tsisatrakuurium või suksametoonium (suktsinüülkoliin) (vt lõik 4.5). Anestesioloogid peavad enne operatsiooni kontrollima, kas patsientidele manustatakse asatiopriini.

#### Vaktsineerimine

Vaktsineerimine elusvaktsiinidega võib põhjustada immuunpuudulikkusega patsientidel infektsioone. Seetõttu on soovitatav mitte manustada patsientidele elusvaktsiine vähemalt 3 kuud pärast asatiopriiniga ravimise lõppu (vt lõik 4.5).

#### Ribaviriin

Ribaviriini ja asatiopriini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Ribaviriin võib vähendada asatiopriini efektiivsust ja suurendada asatiopriini toksilisust (vt lõik 4.5).

#### Müelosupressiivsed ained

Asatiopriini ja müelosupressiivsete ainete samaaegsel kasutamisel tuleb annust vähendada.



## Abiained

### *Naatriumbensoaat*

Ravim sisaldab 1,5 mg naatriumbensoaati ühes milliliitris, mis vastab kontsentratsioonile 300 mg / 200 ml.

### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Vaktsiinid

Asatiopriini immunosupressiivne toime võib tekitada atüüpilist ja tõenäoliselt kahjulikku reaktsiooni elusvaktsiinidele. Seetõttu on soovitatav mitte manustada patsientidele elusvaktsiine vähemalt 3 kuud pärast asatiopriiniga ravi lõppu (vt lõik 4.4).

Immunosupressiooniga patsiente ei tohi vaktsineerida elusvaktsiinidega, sest neil on elusvaktsiinide kasutamisel oht nakatuda (vt lõik 4.4).

Tõenäoline on vähenenud immuunvastus inaktiveeritud ja toksoid-vaktsiinidele. Seda on täheldatud asatiopriini ja kortikosteroidide kombinatsiooniga ravitud patsientidel B-hepatiidi vaktsiini kasutamisel. Seetõttu tuleb vaktsineerimise õnnestumist alati tiitri määramisega kontrollida.

Väike kliiniline uuring näitas, et asatiopriini standardsetel terapeutilistel annustel ei ole kahjulikku mõju immuunvastusele pärast polüvalentse pneumokokivaktsiini manustamist (hinnatuna spetsiifilise antikapsulaarse antikeha keskmise kontsentratsiooni alusel).

### Samaaegselt manustatavate ravimite toime asatiopriinile

#### *Ribaviriin*

Ribaviriin inhibeerib ensüümi inosiinmonofosfaatdehüdrogenaasi (IMPDH), mistõttu väheneb aktiivsete 6-tioguaaniini nukleotiidide tootmine. Teatatud on raskest müelosupressioonist pärast asatiopriini ja ribaviriini koosmanustamist, mistõttu koosmanustamist ei soovitata (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Tsütostaatilised/müelosupressiivsed ained*

Võimaluse korral tuleb vältida tsütostaatiliste ja võimaliku müelosupressiivse toimega ravimite (nt penitsillamiini) samaaegset manustamist (vt lõik 4.4). On vastuolulisi kliinilisi teateid asatiopriini ja trimetoprimi/sulfametoksasooli koostoimetest, mis on põhjustanud tõsiseid hematoloogilisi kõrvalekaldeid.

On teatatud juhtudest, mis viitavad sellele, et asatiopriini ja AKE-inhibiitorite samaaegsel manustamisel võivad tekkida hematoloogilised kõrvalekalded.

Arvatakse, et tsimetidiinil ja indometatsiinil võivad olla müelosupressiivsed toimed, mida asatiopriini samaaegne manustamine võib suurendada.

#### *Allopurinool/oksüpurinool/tiopurinool ja teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid*

Ksantiini oksüdaasi toimet inhibeerivad allopurinool, oksüpurinool ja tiopurinool, mille tulemusena väheneb bioloogiliselt aktiivse 6-tioinosiinühape konversioon bioloogiliselt inaktiivseks 6-tiokusihappeks. Allopurinooli, oksüpurinooli ja/või tiopurinooli manustamisel koos 6-merkaptopuriini või asatiopriiniga tuleb 6-merkaptopuriini ja asatiopriini annust vähendada veerandini algsest annusest (vt lõik 4.2).

Mittekliiniliste andmete alusel võivad teised ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, nt febüksostaat, pikendada asatiopriini aktiivsust, mis võib suurendada luuüdi supressiooni. Samaaegne manustamine ei ole soovitatav, sest pole piisavalt andmeid asatiopriini annuse sobiva vähendamise kohta.

### *Aminosaltsülaadi derivaadid*

On *in vitro* ja *in vivo* tõendeid, et aminosaltsülaadi derivaadid (nt olsalasiin, mesalasiin ja sulfasalasiin) inhibeerivad TPMT-ensüümi. Seetõttu tuleb kaaluda asatiopriini väiksemaid annuseid, kui seda manustatakse koos aminosaltsülaadi derivaatidega (vt ka lõik 4.4).

### *Metotreksaat*

Metotreksaadi suukaudne annus 20 mg/m<sup>2</sup> suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d ligikaudu 31% ja metotreksaadi intravenoosne annus 2 või 5 g/m<sup>2</sup> suurendas 6-merkaptopuriini AUC-d vastavalt 69% ja 93% võrra. Seetõttu tuleb asatiopriini annust kohandada, kui seda manustatakse samaaegselt metotreksaadi suurte annustega, et säilitada piisav leukotsüütide tase.

### Asatiopriini toime samaaegselt manustatavatele ravimitele

#### *Antikoagulandid*

Asatiopriini samaaegsel kasutamisel täheldati varfariini hüübimisvastase toime vähenemist.

#### *Neuromuskulaarset ülekannet blokeerivad ained*

On kliinilisi tõendeid, et asatiopriinil on mittedepolariseerivatele lihasrelaksantidele antagonistlik toime. Eksperimentaalsed andmed kinnitavad, et asatiopriin põhjustab mittedepolariseerivate ainete tekitatud neuromuskulaarse blokaadi pöördumist, ja tõendavad, et asatiopriin võimendab depolariseerivate ainete tekitavat neuromuskulaarset blokaadi (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsetes põhjustas asatiopriin väärendeid. Loomkatsetes oli asatiopriin teratogeenne ja embrüotoksiline (vt lõik 5.3). Leiud asatiopriini teratogeense potentsiaali kohta inimestel on vastuolulised. Asatiopriini tohib raseduse ajal kasutada ainult pärast kasu ja riski põhjalikku analüüsi.

Reproduktiivses eas mees- ja naispatsiendid peavad asatiopriini kasutamise ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed ei tohi eostada last ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist. See kehtib ka patsientide kohta, kelle viljakus on vähenenud kroonilise ureemia tõttu, kuna pärast siirdamist viljakus tavaliselt taastub.

Üksikud juhud viitavad, et emakasisesed vahendid (ESV; spiraalid või T-kujulised vaskspiraalid) võivad asatiopriiniga ravi ajal tõhususe kaotada. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada teisi või täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

On teada, et märkimisväärses koguses asatiopriini ja selle metaboliite läbivad platsenta ja lootekoti ning kanduvad seega emalt lootele.

Mitmel vastündinul, kelle emad said raseduse ajal asatiopriini, on kirjeldatud hemogrammi muutusi (leukopeeniat ja/või trombotsütopeeniat). Raseduse ajal on soovitatav ema hematoloogilisi näitajaid eriti hoolikalt jälgida.

Vastsündinutel, kellel oli emakasisene kokkupuude asatiopriini ja prednisooni kombinatsiooniga, on tuvastatud immuunvastuse ajutist halvenemist. On teateid asatiopriiniga seotud emakasisese kasvu pidurdumisest, enneaegselt sünnitusest ja madalast sünnikaalust, eriti kui seda on kasutatud koos kortikosteroididega. Samuti on andmeid raseduse spontaanse katkemise kohta pärast nii ema kui ka isa kokkupuudet ravimiga.

Asatiopriiniga ravitud patsientide järglaste lümfotsüütides on täheldatud aja jooksul kaduvaid kromosomaalseid kõrvalekaldeid. Asatiopriiniga ravitud patsientide järglastel ei ole esinenud selgeid füüsilisi viiteid kõrvalekalletele, v.a väga harvadel juhtudel.

### Imetamine

Asatiopriini aktiivset metaboliiti 6-merkaptopuriini on leitud asatiopriiniga ravitud naiste ternespiimas ja rinnapiimas. Imetamine ja asatiopriini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi asatiopriiniga on vältimatu, tuleb imetamine katkestada.

### Fertiilsus

Asatiopriini võimaliku mõju kohta meeste ja naiste viljakusele puuduvad nii prekliinilised kui ka kliinilised andmed (vt lõik 4.4).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Jayempi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Olulisimad kõrvaltoimed on luuüdi depressioon, mis enamasti avaldub leukopeenia ja trombotsütopeeniana, viirus-, bakter- ja seeninfektsioonid, eluohtlik maksakahjustus, ülitundlikkus, Stevensi-Johnsoni sündroom ning toksiline epidermaalne nekrolüüs.

### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ; sh üksikjuhud) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Viirus-, seen- ja bakterinfektsioonid (siiriku retsipientidel, keda ravitakse asatiopriiniga lisaks muudele immunosupressantidele)
	Aeg-ajalt	Viirus-, seen- ja bakterinfektsioonid (teistel patsientidel)
	Väga harv	Pärast asatiopriini kasutamist koos muude immunosupressantidega on teatatud JC-viiruse põhjustatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest (vt lõik 4.4).
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Harv	Kasvaja, nt lümfoproliferatiivsed haigused, nahavähid (maliigsed melanoomid ja mittemelanoomid), sarkoomid (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoomid), emakavähk, emakakaela kartsinoom, äge müeloidne leukeemia ning müelodüsplastiline sündroom (vt ka lõik 4.4)

	Väga harv	Hepatosplenaalne T-rakklümfoom (põletikulise soolehaigusega patsientidel, kes kasutavad samaaegselt muid tuumori nekroosifaktori (TNF) vastaseid ravimeid)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Leukopeenia
	Sage	Trombotsütopeenia
	Aeg-ajalt	Aneemia
	Harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia, aplastiline aneemia, megaloblastiline aneemia ja luuüdi puudulikkus
	Väga harv	Hemolüütiline aneemia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Pneumoniit (pöörduv)
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamine
	Aeg-ajalt	Pankreatiit
	Väga harv	Koliit, divertikuliit ja sooleperforatsioon siiriku retsipientidel, kõhulahtisus (raske) patsientidel, kellel on põletikuline soolehaigus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Kolestaas
	Harv	Maksakahjustus
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Harv	Alopeetsia
	Teadmata	Äge febrilne neutrofiilne dermatoos (Sweeti sündroom), fotosensitiivsusreaktsioon
Uuringud	Aeg-ajalt	Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Patsientidel, kes said asatiopriini üksi või koos teiste immunosupressantidega, eriti kortikosteroididega, on täheldatud suurenenud vastuvõtlikkust viirus-, seen- ja bakterinfektsioonidele, sh *varicella* ja *herpes zoster*'i ning teiste nakkuslike patogeenide põhjustatud rasketele või atüüpilistele infektsioonidele (vt lõik 4.4).

#### *Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)*

Mitte-Hodgkini lümfoomi ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eelkõige nahavähi (melanoomid ja mittemelanoomid), sarkoomide (Kaposi ja mitte-Kaposi sarkoomid) ja *in situ* emakakaelavähi tekkerisk on suurenenud patsientidel, kellele manustatakse immunosupressante, eriti agressiivset ravi saavatel siirikuga patsientidel, mistõttu tuleb sellist ravi manustada väikseimas efektiivses annuses (vt lõik 4.4). Üldpopulatsiooniga võrreldes suurenenud mitte-Hodgkini lümfoomide tekkerisk reumatoidartriidiga immunosupresseeritud patsientidel näib olevat vähemalt osaliselt seotud haiguse endaga.

Harvadel juhtudel on teatatud ägedast müeloidsest leukeemiast ja müelodüsplaasiast (mõnikord ka koos kromosomaalsete häiretega).

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Asatiopriini kõige sagedam kõrvaltoime on annusest sõltuv üldjuhul pöörduv luuüdi talitluse pärssumine, mis väljendub kõige sagedamini leukopeeniana, kuid vahel ka trombotsütopeenia ja aneemiana ning harva agranulotsütoosi, pantsütopeenia ja aplastilise aneemiana.

Need esinevad eelkõige müelosupressiooni eelsoodumusega patsientidel, näiteks TPMT-vaegusega ja neeru- või maksakahjustusega patsientidel, ja patsientidel, kellel ei vähendata samaaegse allopurinoolravi ajal asatiopriini annust.

Asatiopriini raviga seoses on esinenud pöörduvat annusest sõltuvat makrotsütoosi ja erütrotsüütide hemoglobiinisisalduse suurenemist. Täheldatud on ka luuüdi megaloblastilisi muutusi, kuid raske megaloblastiline aneemia ja erütroidne hüpoplaasia on harvad.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Asatiopriini manustamise järgselt on mõnikord kirjeldatud mitmeid erinevaid kliinilisi sündroome, mis näivad olevat ülitundlikkuse idiosünkraatilised manifestatsioonid. Kliinilised tunnused on muu hulgas üldine halb enesetunne, peapööritus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, külmavärinad, eksanteem, nodosne erüteem, vaskuliit, müalgia, artralgia, hüpotensioon, neerutalitlushäired, maksatalitlushäired ja kolestaas. Paljudel juhtudel on ravi taasalustamine kinnitanud seost asatiopriiniga.

Väga harvad surmajuhumid võisid olla seotud ülitundlikkusreaktsioonide ja muude eelnevate raskete haigusseisunditega.

Enamikul juhtudest taastus patsient pärast asatiopriini manustamise kohest lõpetamist ja vereringe toetamist. Pärast ülitundlikkusreaktsiooni asatiopriinile tuleb asatiopriini jätkuva manustamise vajalikkust individuaalselt hoolikalt kaaluda.

#### *Seedetrakti häired*

Seedetrakti häired avalduvad peamiselt iiveldusena pärast asatiopriini suukaudset manustamist. Väikesel arvil patsientidel tekib iiveldus pärast asatiopriini esimest manustuskorda. Iivelduse vähendamiseks tuleb annus võtta pärast sööki.

Asatiopriinravi saavatel patsientidel, eriti neerusiirikuga patsientidel ja põletikulise soolehaiguse diagnoosiga patsientidel, on kirjeldatud pankreatiiti. Pankreatiidi teket on raske seostada ühe konkreetse ravimi manustamisega, kuigi mõnel juhul on ravi taasalustamine kinnitanud seost asatiopriiniga.

Immunosupressiivset ravi saavatel siirikuga patsientidel on teatatud rasketest tüsistustest nagu koliit, divertikuliit ja sooleperforatsioon. Põhjuslik seos ei ole siiski selgelt kindlaks tehtud ja seda võivad mõjutada ka kortikosteroidide suured annused.

Asatiopriiniga ravitud põletikulise soolehaigusega patsientidel on teatatud raskest kõhulahtisusest, mis korduval kokkupuutel taastekib. Nende patsientide sümptomite ägenemisel tuleb kaaluda võimalikku põhjuslikku seost asatiopriini raviga.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Mõnikord on seoses asatiopriini raviga teatatud annusest sõltuvast kolestaasist ja maksatalitluse halvenemisest, mis ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduvad. Need võivad olla seotud ülitundlikkusreaktsiooniga.

Eelkõige siirikuga patsientidel on teatatud asatiopriini kroonilise manustamisega seotud harvast, kuid eluohtlikust maksakahjustusest. Histoloogiline leid hõlmab siinuste laienemist, maksa pelioosi, veenide oklusiooni ja nodulaarset regeneratiivset hüperplaasiat. Mõnel juhul on pärast asatiopriini ravi lõpetamist maksa histoloogiline leid ja sümptomid ajutiselt või püsivalt paranenud.

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Alopeetsiat on kirjeldatud nii asatiopriini monoterapia kui ka kombineeritud ravi korral. Paljudel juhtudel lahenes seisund spontaanselt, hoolimata jätkuvast ravist. Alopeetsia ja asatiopriini ravi seos ei ole veel selge.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Asatiopriini üleannustamise kõige sagedasem toime on müelosuppressioon hemogrammi kõrvalkalletega, mis võivad kulmineeruda 9...14 päeva pärast. Müelosuppressiooni põhisümptomid on suu- ja kurguhaavandid, verevalumid, teadmata etioloogiaga palavik ja seletamatud infektsioonid. Lisaks võivad tekkida spontaansed verejooksud ja äärmuslik väsimus. Need sümptomid tekivad eelkõige pärast pikaajalist kerget üleannustamist, mitte pärast ühekordset ägedat üleannustamist. Teatatud on patsiendist, kes manustas ühekordse 7,5 g asatiopriini annuse. Ägedad sümptomid olid muu hulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, millele järgnesid mõõdukas leukopeenia ja kerge maksatalitlushäire. Patsient paranes ilma jääknähtudeta.

### Ravi

Kuna spetsiifiline antidoot puudub, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi hemogrammi, alustada vajadusel sobivat sümptomaatilist ravi ning teha vajalikud vereülekanded. Üleannustamise korral on aktiivsed meetmed (nt aktiivsöe kasutamine) tõenäoliselt tõhusad ainult siis, kui neid kasutada 60 minuti jooksul pärast sissevõtmist.

Asatiopriin on osaliselt dialüüsitav. Dialüüsi kasulikkus üleannustanud patsientidel ei ole siiski teada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid,  
ATC-kood: L04AX01

### Toimemehhanism

Asatiopriin on 6-merkaptopuriini (6-MP) inaktiivne eelravim, mis toimib puriini antagonistina, kuid vajab immunosupressiooniks haaramist rakku ja rakusisest anabolismi tioguaaniini nukleotiidideks (TGN-id). TGN-id ja teised metaboliidid (nt 6-metüülmerkaptopuriini ribonukleotiidid) inhibeerivad puriini *de novo* sünteesi ja puriini nukleotiidide interkonversioone. TGN-id kaasatakse ka nukleiinhapetesse, mis soodustab ravimi immunosupressiivset toimet. Asatiopriini muud võimalikud mehhanismid on järgmised:

- paljude nukleiinhappe biosünteesiradade inhibeerimine, takistades nii immuunvastuses osalevate rakkude (B- ja T-lümfotsüütide) proliferatsiooni ja aktiivsust.

Nende mehhanismide tõttu võib asatiopriini ravitoimet märgata alles pärast mitu nädalat või kuud kestnud ravi (vt lõik 4.2).

Erinevalt 6-MP-st ei ole asatiopriini metaboliidi 1-metüül-4-nitro-5-tioimidasooli aktiivsust täpselt kindlaks määratud. 6-MP-ga võrreldes näib see aga modifitseerivat asatiopriini toimet mitmes süsteemis.

Raskekujulise müasteeniaga patsientide kontrollitud uuringus osutus asatiopriin (2,5 mg kehamassi kg kohta ööpäevas) koos prednisolooniga ravi ebaõnnestumise seisukohalt oluliselt paremaks, võrreldes

prednisolooni ja platseeboga. Lisaks täheldati 15 kuu pärast glükokortikosteroidide säästvat toimet. 36 kuu pärast ei vajanud asatiopriinirühmas enam glükokortikosteroidide 63% patsientidest, võrreldes ainult 20%-ga platseeborühma patsientidest.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Asatiopriin imendub mittetäielikult ja varieerub. 6-MP keskmine absoluutne biosaadavus pärast 50 mg asatiopriini manustamist on 47% (vahemik: 27...80%). Asatiopriini imendumise määr on sarnane kogu seedetraktis, sh maos, tühisooles ja umbsooles. 6-MP imendumise määr pärast asatiopriini manustamist varieerub aga sõltuvalt imendumiskohast, kusjuures see on suurim tühisooles, millele järgnevad magu ja umbsool.

Võrdlevas biosaadavusuuringus tervetel täiskasvanud vabatahtlikel (n = 29) tõendati, et 50 mg asatiopriini suukaudne suspensioon on 50 mg võrdlustabletiga bioekvivalentne AUC, kuid mitte  $C_{max}$ -i osas. Suukaudse suspensiooni keskmine (90% usaldusvahemik)  $C_{max}$  oli 12% (93...135%) võrra suurem kui tabletil, kuigi täheldatud  $C_{max}$  vahemik oli suukaudse suspensiooni ja tableti kasutamisel enam-vähem sama (vastavalt 5,7...40,0 ja 4,4...39,5 ng/ml).

Kuigi koostoimeid toiduga ei uuritud, on 6-merkaptopuriiniga tehtud asjakohased farmakokineetilised uuringud, mis kehtivad ka asatiopriini suhtes. 6-merkaptopuriini keskmine suhteline biosaadavus pärast manustamist koos toiduga või piimaga oli ligikaudu 26% võrra väiksem kui tühja kõhuga. 6-merkaptopuriin ei ole piimas stabiilne, sest selles on ksantiini oksüdaasi (30 minuti jooksul toimub 30% lagunemine) (vt „Biotransformatsioon“). Asatiopriini tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söögikorda või piima joomist (vt lõik 4.2).

Asatiopriini ja 6-merkaptopuriini plasmakontsentratsioonide ja asatiopriini terapeutilise efektiivsuse või toksilisuse vahel puudub korrelatsioon.

### Jaotumine

Asatiopriin jaotub organismis kiiresti. Asatiopriini püsikontsentratsiooni jaotusruumala ( $V_{dss}$ ) ei ole teada. 6-MP keskmine ( $\pm$  standardhälve) näiv  $V_{dss}$  on 0,9 ( $\pm$ 0,8) l/kg, kuigi see näitaja on tõenäoliselt liiga väike, sest 6-MP metaboliseerub kogu organismis ja mitte ainult maksas. Ligikaudu 30% asatiopriinist seondub plasmavalkudega.

Asatiopriin ja selle metaboliidid läbivad kesknärvisüsteemi. 6-MP kontsentratsioon liigvõrris pärast intravenooset või suukaudset kasutamist on väike või tühine.

### Biotransformatsioon

Glutatiooni S-transferaas metaboliseerib asatiopriini *in vivo* kiiresti metaboliitideks 6-MP ja 1-metüül-4-nitro-5-tioimidiasool. 6-MP läbib rakumembraanid kiiresti ning metaboliseerub ulatuslikult arvukates mitmeastmelistes metaboolsetes protsessides aktiivseteks ja inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures ükski ensüüm pole ülekaalukalt aktiivne. Keeruka metabolismi tõttu ei saa kõiki efektiivsuse puudumise ja/või müelosupressiooni juhte seletada ühe ensüümi inhibeerimisega. 6-MP ja selle metaboliitide metabolismi eest peamiselt vastutavad ensüümid on polümorfne ensüüm tiopuriini metüültransferaas (TPMT, vt lõigud 4.4 ja 4.5), ksantiini oksüdaas (vt lõigud 4.5 ja 5.2), inosiinmonofosfaatdehüdrogenaas (IMPDH) (vt lõik 4.5) ja hüpoksantiini-guaaniini-fosforibosüültransferaas (HPRT). Muud aktiivsete ja mitteaktiivsete metaboliitide moodustumisel osalevad ensüümid on guanosiinmonofosfaadi süntetaas (GMPS, mis moodustab TGN-id) ja inosiintri-fosfaadi pürofosfataas (ITP-aas). Lisaks metaboliseerib aldehüüdioksüdaas asatiopriini tõenäoliselt aktiivseks 8-hüdroksü-asatiopriiniks. Täiendavates metaboolsetes protsessides tekivad ka mitmesugused inaktiivsed metaboliidid.

On märke, et asatiopriini metabolismis osalevaid eri ensümaatilisi süsteeme kodeerivate geenide polümorfismid võivad prognoosida asatiopriiniga ravimise kõrvaltoimeid.

### *Tiopuriini metüültransferaas (TPMT)*

TPMT aktiivsus on pöördvõrdeline erütrotsüütide 6-merkaptopuriinist pärineva tioguaaniini nukleotiidide kontsentratsiooniga, mille korral põhjustab tioguaaniini nukleotiidide suurem kontsentratsioon leukotsüütide ja neutrofiilide sisalduse suuremat vähenemist. TPMT-vaegusega isikutel tekib väga suur tsütotoksilise TGN-i kontsentratsioon.

Genotüübi määramisega saab leida patsiendi alleelide mustri. Praegu on TPMT vähenenud aktiivsusega isikutest 95% seostatavad 3 alleeliga – TPMT\*2, TPMT\*3A ja TPMT\*3C. Ligikaudu 0,3%-l (1:300) patsientidest on kaks TPMT geeni mittefunktsionaalset alleeli (nad on homosügootselt puudulikud) ja nende ensümaatiline aktiivsus on väike või mittetuvastatav. Ligikaudu 10%-l patsientidest on üks TPMT mittefunktsionaalne alleel (nad on heterosügootsed), mis põhjustab väikest või mõõdukat TPMT aktiivsust, ja 90%-l patsientidest on TPMT aktiivsus normaalne ja kaks funktsionaalset alleeli. Umbes 2%-l võib see põhjustada ka TPMT väga suurt aktiivsust. Fenotüübi määramisel leitakse tiopuriini nukleotiidide või TPMT aktiivsuse tase erütrotsüütides, mis võib anda ka muud lisateavet (vt lõik 4.4).

### Eritumine

Poolväärtusaeg plasmas on 3...5 tundi. Pärast 100 mg <sup>35</sup>S-asatiopriini suukaudset manustamist eritus 50% radioaktiivsusest uriiniga 24 tunni jooksul ja 12% väljaheitega 48 tunni jooksul. Uriinis oli põhikomponent inaktiivne oksüdeeritud metaboliit tiouurea. Alla 2% eritus uriiniga asatiopriini või 6-MP-na. Tervetel uuritavatel eritus asatiopriin kiiresti ja kogukliirens oli üle 3 l/min. Asatiopriini renaalne eritumise ja poolväärtusaja andmed puuduvad. 6-MP renaalne kliirens ja 6-MP poolväärtusaeg on vastavalt 191 ml/min/m<sup>2</sup> ja 0,9 tundi.

6-merkaptopuriini on leitud asatiopriiniga ravitud naiste ternespiimast ja rinnapiimast (6-merkaptopuriin eritub rinnapiima kontsentratsioonis 3,4 ng/ml kuni 18 ng/ml).

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel ei ole spetsiifilisi uuringuid tehtud (vt lõik 4.2).

#### *Ülekaalulised lapsed*

Ameerika Ühendriikides tehtud kliinilises uuringus jagati 18 last vanuses 3...14 võrdselt kahte rühma. Olulisim tegur oli see, kas lapse kehamassi ja pikkuse suhe oli 75. protsentiilist suurem või väiksem. Iga laps sai säilitusravi 6-MP-ga, mille annuse arvutamiseks kasutati kehapindala. 6-MP keskmine AUC (0–∞) oli 75. protsentiili ületavas rühmas 2,4 korda väiksem kui 75. protsentiilist väiksema suhtega rühmas.

See viitab sellele, et ülekaalulised lapsed vajavad teatud asjaoludel annusevahemiku ülemisse otsa jäävaid asatiopriini annuseid ja ravivastuse hoolikat jälgimist (vt lõik 4.2).

#### *Neerukahjustus*

Asatiopriini uuringutes ei ilmnud ureemilistel patsientidel neerusiirikuga patsientidega võrreldes 6-MP farmakokineetikas erinevusi. Kuna asatiopriini aktiivsete metaboliitide kohta neerupuudulikkusega patsientidel on vähe andmeid, tuleb neerupuudulikkusega patsientidel kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Hemodialüüs eemaldab asatiopriini ja/või selle metaboliite, kusjuures 8-tunnise dialüüsiseansi ajal eemaldatakse ligikaudu 45% radioaktiivsetest metaboliitidest.



## *Maksakahjustus*

Maksakahjustuse korral asatiopriini metabolismism muutub. Konversioon aktiivseteks metaboliitideks on piiratud. Ka metaboliitide eritumine on vähenenud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerusiirikuga patsientide rühmas tehti asatiopriini uuring. Patsiendid jagati kolme rühma: maksahaiguseta patsiendid, maksakahjustusega (kuid tsirroosita) patsiendid ning maksakahjustuse ja tsirroosiga patsiendid. Uuring näitas, et 6-merkaptopuriini sisaldus oli maksakahjustusega (kuid tsirroosita) patsientidel 1,6 korda suurem ning maksakahjustuse ja tsirroosiga patsientidel 6 korda suurem kui maksahaiguseta patsientidel. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidel kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Reproduktiivtoksilisus

Embrüotoksilisuse uuringutes oli asatiopriin eri loomaliikidele teratogeenne või embrüoletaalne. Küülikutel tekitas annus 5...15 mg kehamassi kg kohta ööpäevas luustiku väärarendeid. Hiirtel ja rottidel olid annused 1...2 mg kehamassi kg kohta ööpäevas embrüoletaalsed.

#### Mutageensus

Asatiopriin oli paljudes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes mutageenne.

#### Kantserogeensus

Asatiopriini pikaajalistes kartsinogeensusu uuringutes hiirtel ja rottidel, kes said inimese terapeutilisest annusest kuni 2 korda suuremaid annuseid, ja immuunpuudulikkusega hiirtel, kes said väiksemaid annuseid, täheldati lümfosarkoomide (hiirtel) ja lamerakuliste kasvajate ning kartsinoomide (rottidel) suuremat esinemissagedust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiained**

Naatriumbensoaat (E211)  
Sukraloos (E955)  
Banaani lõhna- ja maitseaine  
Sidrunhappe monohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos  
Ksantaankummi  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat  
Pärast esmakordset avamist: 12 nädalat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna (vt lõik 6.6).

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Merevaikkollane III tüüpi klaaspudel, mis on suletud lastekindla turvakorgiga (poorse polüetüleenvooderdusega HDPE) ja sisaldab 200 ml suukaudset suspensiooni.

Igas pakendis on üks pudel, HDPE-st pudeliadapter, punase kolviga, polüetüleenist 3 ml suusüstal (0,1 ml skaalajaotisega) ja valge kolviga, polüetüleenist 12 ml suusüstal (0,25 ml skaalajaotisega).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Jayempi käsitlemisel tuleb enne ja pärast annuse manustamist pesta käsi. Kokkupuuteriski vähendamiseks peavad lapsevanemad ja hooldajad kasutama Jayempi käsitlemisel ühekordseid kummikindaid.

Vältida tuleb kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui Jayempi satub nahale või limaskestale, tuleb ravimijäägid kohe seebi ja veega hoolikalt maha pesta. Mahavalgunud vedelik tuleb kohe ära pühkida.

Rasedad, rasestumist planeerivad või imetavad naised ei tohi Jayempit käsitseda.

Lapsevanematele, hooldajatele ja patsientidele tuleb öelda, et nad hoiaksid Jayempit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas, eelistatult lukustatud kapis. Juhuslik allaneelamine võib olla lastele surmav.

Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et tagada ravimi säilivus ja hoida ära väljavalgumise võimalus. Pudelit tuleb raputada, et suukaudne suspensioon korralikult seguneks.

### Kõrvaldamine

Jayempi on tsütotoksiline. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1557/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. juuni 2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Pronav Clinical Ltd.  
Unit 5  
Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Iirimaa

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jayempi 10 mg/ml suukaudne suspensioon  
asatiopriin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 10 mg asatiopriini.

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka: naatriumbensoaati (E211). Lisateave on pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon

Üks pudel

Üks pudeliadapter

Üks 3 ml suusüstal (punase kolviga)

Üks 12 ml suusüstal (valge kolviga)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Järgige arsti juhiseid, kasutage kaasasolevaid suusüstlaid.

Loksutage pudelit enne kasutamist.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline: käsitseta ettevaatlikult.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Hävitage allesjäänud suspensioon 12 nädala möödumisel pärast esmakordset avamist.

Avamise kuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1557/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jayempi

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN



NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Jayempi 10 mg/ml suukaudne suspensioon  
asatiopriin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 10 mg asatiopriini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka: naatriumbensoaati (E211). Lisateave on pakendi infolehel.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne suspensioon  
200 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Järgige arsti juhiseid, kasutage kaasasolevaid suusüstlaid.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Loksutage pudelit enne kasutamist.  
Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline: käsitseda ettevaatlikult.

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:  
Hävitage allesjäänud suspensioon 12 nädala möödumisel pärast esmakordset avamist.  
Avamise kuupäev:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Irimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1557/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jayempi

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Jayempi 10 mg/ml suukaudne suspensioon asatiopriin

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jayempi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jayempi võtmist
3. Kuidas Jayempit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jayempit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Jayempi ja milleks seda kasutatakse

Jayempi 10 mg/ml suukaudne suspensioon sisaldab toimeainena asatiopriini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks.

Need ravimid vähendavad teie immuunsüsteemi (organismi kaitsesüsteemi) aktiivsust.

Jayempit kasutatakse järgmistel näidustustel:

- Et takistada teie organismis tekkivat siiratud elundi äratõukereaktsiooni. Selleks kasutatakse Jayempit tavaliselt koos teiste immunosupressantidega.
- Et ravida teatud kroonilisi haigusi, mille korral immuunsüsteem ründab inimese enda organismi. Jayempit kasutatakse tavaliselt koos steroidide või muude põletikuvastaste ravimitega. Sellised haigused on muu hulgas järgmised:
  - raske reumatoidartriit või krooniline polüartriit (mitme liigese pikaajaline krooniline põletik), mida ei õnnestu muude ravimitega ohjata;
  - kroonilised põletikulised soolehaigused (nt Crohni tõbi ja haavandiline koliit);
  - krooniline hepatiit (autoimmuunne hepatiit), maksahaigus;
  - süsteemne erütematoosne luupus (haigus, mille korral immuunsüsteem ründab eri elundeid);
  - dermatomüosiit (süvenev lihaspõletik koos nahalööbega);
  - nodoosne polüarteriit (veresoonte põletik);
  - *pemfigus vulgaris* ja bulloosne pemfigoid (nahaville tekitav haigus);
  - Behçeti tõbi (korduvad põletikud, eriti silmade ja suu ning suguelundite limaskestade põletikud);
  - refraktoorne autoimmuunne hemolüütiline aneemia (verehaigus, mille korral hävivad vere punalibled);
  - krooniline refraktoorne idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur (trombotsüütide ehk vereliistakute kahjustumisest ja nende arvu vähenemisest põhjustatud nahaalused verejooksud);
- taastekkiv hulgiskleroos;
- generaliseerunud raskekujuline müasteenia (haigus, mis mõjutab närve ja põhjustab lihaskõrkkust); mõnel juhul manustatakse Jayempit ravi alguses koos steroidiga.

## 2. Mida on vaja teada enne Jayempi võtmist

### Jayempit ei tohi võtta,

- kui olete asatiopriini või ühe teise ravimi, mille nimi on merkaptopuriin, või selle ravimi mis tahes muu koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud elusvaktsiiniga, nagu tuberkuloosi, tuulerõugete, leetrite, mumps ja punetiste või kollapalaviku vaktsiin.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jayempi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on raske infektsioon;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui teil on luuüdi või kõhunäärme haigus;
- kui teil on Leschi-Nyhani sündroom (ensüümi hüpoksantiini-guaniini fosforibosültransferaasi pärilik vaegus);
- kui teil on seisund, mille korral organismis tekib liiga vähe ensüümi tiopuriini metüültransferaas (TPMT);
- kui võtate selliseid ravimeid nagu mesalasiin, olsalasiin või sulfasalasiin (põletikulise soolehaiguse raviks);
- kui võtate luuüdi talitlust (vererakkude teket) mõjutavaid ravimeid, nt penitsillamiin ja tsütotoksilised ravimid.

**Kui täheldate ravi ajal seletamatuid verevalumeid või verejookse või kui teil tekivad infektsiooni tunnused, pöörduge otsekohe oma arsti poole.**

### Infektsioonid

Ravi Jayempiga suurendab infektsiooniriski ja infektsioonid võivad muutuda raskemaks (vt ka lõik 4). Kuna tuulerõuged (mida põhjustab viirus *varicella zoster* (VZV)) võivad Jayempi kasutamise ajal olla rasked, tuleb vältida kokkupuudet tuulerõugetega (*varicella*) või vöötohatisega (*herpes zoster*) nakatunud inimestega.

Teatage oma arstile, kui puutusite kokku inimestega, kellel on tuulerõuged või vöötohatis.

Arst otsustab, kas vajate viirusevastast ravi ja kas peaksite lõpetama ravi Jayempiga.

### Vereanalüüsid

Vajate verepildi kontrollimiseks vereanalüüsi esimese 8 ravinädala jooksul vähemalt korra nädalas. Võite vajada sagedasemaid vereanalüüse, kui:

- võtate Jayempi suuri annuseid;
- olete eakas;
- teil on neeru- või maksahaigus.

Pärast 8. nädalat tuleb verepilti kontrollida korra kuus või vähemalt korra iga 3 kuu tagant.

### NUDT15-geeni mutatsioon

Kui teil on pärilik mutatsioon NUDT15-geenis (geen, mis on seotud asatiopriini lagundamisega organismis), on teil suurem infektsioonide ja juuste väljalangemise risk ning sel juhul võib arst määrata teile väiksema annuse.

Arst võib paluda teil ka testida, kui hästi teie keha seda ravimit lagundab. Pärast neid teste võib arst teie ravimiannust muuta.

## Jayempi võtmine võib suurendada teie riski:

- raske haiguse makrofaagide aktiveerumise sündroomi tekkeks (põletikuga seotud valgeliblede ülemäärane aktiveerumine), mis tavaliselt tekib patsientidel, kellel on teatud tüüpi artriit;
- kasvajate tekkeks, eriti kui saate immunosupressiivset ravi suurte annustega või pikka aega;
- vähkkasvajate tekkeks, nt päikese käes viibimisest põhjustatud nahavähk, seetõttu peate vältima asjatut kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega, kandma kaitseriietust ja kasutama päikesekaitsevahendit (minimaalse päikesekaitsefaktoriga (SPF) 30);
- lümfoproliferatiivsete haiguste tekkeks (valgeliblede lümfotsüütide kontrollimatu teke organismis);  
erinevate immunosupressantidega (sh tiopuriinide, nt asatiopriiniga) ravidest võib see haigus lõppeda surmaga;
- lümfisüsteemi viirusinfektsioonide tekkeks (Epsteini-Barri viirusega seotud lümfoproliferatiivsed haigused), eriti kui samal ajal manustatakse mitut immunosupressanti.

## Muud ravimid ja Jayempi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on nõutav seetõttu, et Jayempi võib mõjutada teatud ravimite toimet. Samuti võivad muud ravimid häirida Jayempi toimet.

- **Ribaviriin**, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks
- **Allopurinool, oksüpurinool või tiopurinool** või muud ksantiini oksüdaasi inhibiitorid, nt **febuksostaat** (peamiselt podagra ravim)
- **Mesalasiin, olsalasiin ja sulfasalasiin** (kroonilise põletikulise soolehaiguse, nt Crohni tõve ravimid)
- **Antikoagulandid** (nt **varfariin**)
- **AKE-inhibiitorid** (nt enalapriil, lisinopriil, perindopriil ja ramipriil, mis on kõrge vererõhu või südamepuudulikkuse ravimid)
- **Trimetoprim koos sulfametoksasooliga** (antibiootikum)
- **Tsimetidiin** (seedetrakti haavandite ravim)
- **Indometatsiin** (reumatoidartriidi ravim)
- **Penitsillamiin** (peamiselt reumatoidartriidi ravim)
- **Tsütotoksilised ravimid** (mida kasutatakse kasvajate raviks, nt **metotreksaat**)
- **Vaktsineerimine elusvaktsiinidega** Jayempiga ravi ajal võib olla kahjulik ja seda tuleb vältida.
- **Atrakuurium** või **suksametooniumkloriid**, mida kasutatakse operatsioonide ajal lihasrelaksantidena
- **Infliksiimab** (kasutatakse põletikuliste seisundite, nt reumatoidartriidi, haavandilise koliidi, Crohni tõve ja psoriaasi raviks)

**Enne operatsiooni öelge arstile, et võtate asatiopriini, sest anesteesia ajal kasutatavad lihasrelaksandid võivad asatiopriiniga reageerida.**

## Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Jayempit kasutavad naised või Jayempit kasutavate meeste naispartnerid ei tohi ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi rasestuda. Jayempit võtavad mehed ja naised peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast seda kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Emakasisesed vahendid ei ole Jayempit kasutavatele naistele (ega Jayempit kasutava meespartneriga naistele) sobiv rasestumisvastane meetod.

Kui kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui olete rase, peaksite Jayempit võtma vaid siis, kui arst selle heaks kiidab. **Kui te olete rase või arvate end olevat rase, peate sellest kohe arstile teatama.**

Raseduse ajal asatiopriini saanud emade vastsündinutel võivad tekkida kõrvalekalded verepildis. Raseduse ajal on soovitatav verepilti regulaarselt kontrollida.

**Ärge Jayempiga ravi ajal last rinnaga toitke.** Seda ei tohi teha, sest väike kogus ravimit võib erituda rinnapiima

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete, et ravim mõjutab teie reaktsioonivõimet või tekitab peapööritust.

#### **Jayempi sisaldab naatriumbensoaati (E211)**

See ravim sisaldab 1,5 mg naatriumbensoaati (E211) ühe ml kohta. Naatriumbensoaat võib süvendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel lastel) ikterust (naha ja silmade kollakaks muutumist).

#### **Jayempi sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Jayempit võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Annus**

Jayempi annus sõltub teie kehakaalust, ravitavast haigusest, haiguse ohjamisest ja teie üldisest tervislikust seisundist. Arst arvutab õige annuse ja võib seda ravi ajal kohandada. Arst ütleb teile, kui kaua peate ravimi kasutamist jätkama.

Elundi äratõukereaktsiooni ennetamisel pärast siirdamist on tavaline algannus 5 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas ja seejärel vähendatakse annust mõne nädala või kuu pärast 1...4 mg-ni kehakaalu kg kohta ööpäevas.

Muude haigusseisundite korral kasutatav annus on tavaliselt 1...3 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas.

#### Neeru-/maksahaigus

Kui teil on neeru- või maksahaigus, võidakse annust vähendada.

#### Kasutamine lastel

Laste ja noorukite annus on sama mis täiskasvanutel.

Asatiopriini ohutus ja efektiivsus lastel kroonilise liigesepõletiku (juveniilse idiopaatilise artriidi) ja hulgiskleroosi ravis ei ole veel tõendatud. Seetõttu ei soovitata Jayempit nende haigustega lastel kasutada.

#### Kasutamine eakatel

Vajalik võib olla väiksem annus.

#### **Jayempi koos toidu ja joogiga**

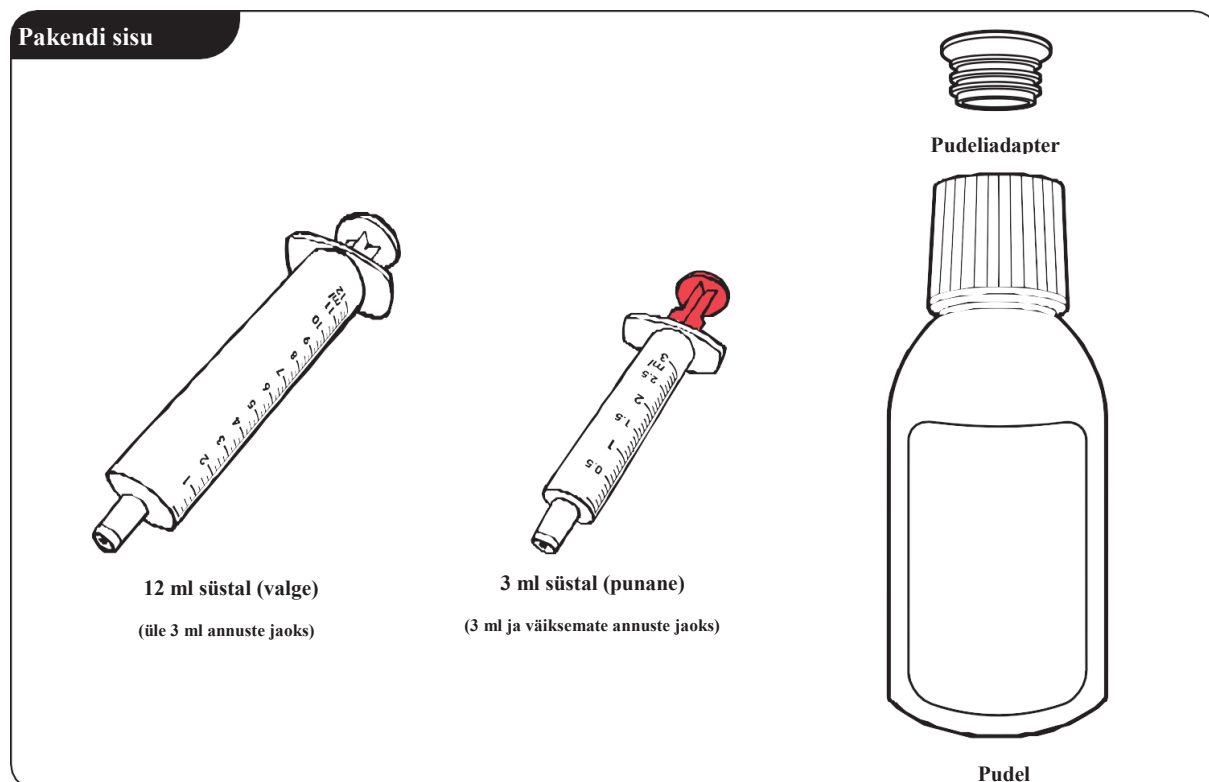
Jayempit tuleb võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast söögikorda või piima joomist. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Pärast Jayempi iga annuse manustamist peate jooma veidi vett. See aitab tagada, et kogu ravimiannus jõuab teie seedesüsteemi.



## Käsitsemine

Pakend sisaldab 200 ml ravimipudelit, korki, pudeliadapterit ja kaht suusüstalt (punane 3 ml süstal ja valge 12 ml süstal). Kasutage ravimi annustamiseks alati üksnes ravimi pakendis olevaid süstlaid.



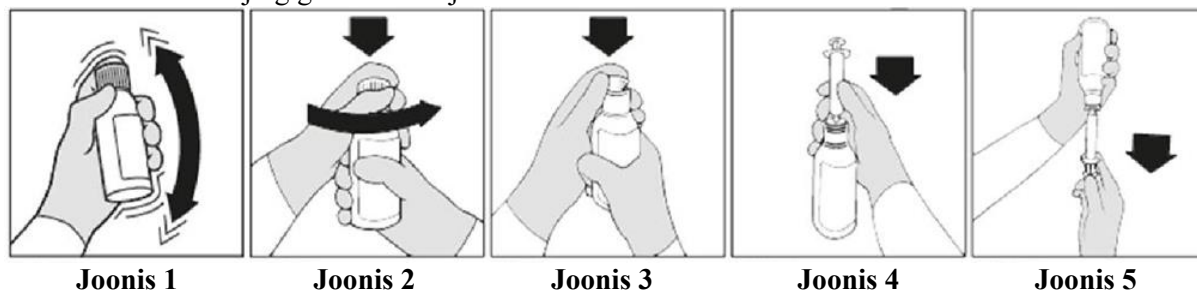
- Väiksemale 3 ml suusüstlale (punase kolviga) on märgitud skaala 0,5...3 ml, millel on ka väiksemad 0,1 ml skaalajaotised. Seda kasutatakse kuni 30 mg annuste mõõtmiseks 1 mg (0,1 ml) jaotisega.  
Näiteks:
  - kui määratud annus on 14 mg, kasutage 3 ml süstalt ja tõmmake sellesse 1,4 ml suspensiooni;
  - kui määratud annus on 26 mg, kasutage 3 ml süstalt ja tõmmake sellesse 2,6 ml suspensiooni;
- Suuremale 12 ml suusüstlale (valge kolviga) on märgitud skaala 1...12 ml, millel on ka väiksemad 0,25 ml skaalajaotised. Seda kasutatakse üle 30 mg annuste mõõtmiseks 2,5 mg (0,25 ml) jaotisega.  
Näiteks:
  - kui määratud annus on 32 mg, kasutage 12 ml süstalt ja tõmmake sellesse 3,25 ml suspensiooni;
  - kui määratud annus on 54 mg, kasutage 12 ml süstalt ja tõmmake sellesse 5,5 ml suspensiooni;
  - kui määratud annus on 140 mg, kasutage 12 ml süstalt kaks korda ning tõmmake sellesse esialgu 12,0 ml suspensiooni ja seejärel 2,0 ml suspensiooni (kokku 14 ml).

On oluline, et kasutate ravimi võtmiseks õiget suusüstalt. Arst või apteeker ütleb teile, millist süstalt sõltuvalt teile määratud annusest kasutada.

Peske käsi nii enne kui ka pärast ravimi võtmist või selle manustamist lapsele või mõnele teisele inimesele. Pühkige mahavalgunud vedelik kohe ära. Ravimiga kokkupuute riski vähendamiseks kasutage Jayempi käsitsemisel ühekordseid kummikindaid.

Jayempi kokkupuutel naha, silmade või nina limaskestaga peske vastavat piirkonda kohe ja põhjalikult seebi ja veega.

Ravimi kasutamisel järgige alltoodud juhiseid.



1. Pange enne Jayempi käsitlemist kätte ühekordsed kindad.
2. Loksutage pudelit, et ravim põhjalikult seguneks (**joonis 1**).
3. Eemaldage pudelilt kork (**joonis 2**), suruge pudeliadapter tugevalt pudeli suudmesse ning jätke see edasiseks annustamiseks pudelile (**joonis 3**).
4. Suruge suusüstla ots adapteril olemasse avasse (**joonis 4**). Arst või apteeker ütleb, millist süstalt kasutada.
5. Keerake pudel tagurpidi (**joonis 5**).
6. Tõmmake süstlakolbi allapoole, nii et ravim voolab pudelist süstlasse. Tõmmake kolbi kuni mõõteskaala punktini, mis vastab teile määratud annusele (**joonis 5**). Kui te ei ole kindel, kui palju ravimit peate süstlasse tõmbama, küsige alati nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.
7. Keerake pudel tagasi õigesse asendisse ja eemaldage süstal ettevaatlikult adapteri küljest, hoides kinni süstla korpusest, mitte kolvivarrest.
8. Asetage süstlaots ettevaatlikult suhu suunaga vastu põse sisekülge.
9. Suruge kolb aeglaselt ja õrnalt alla, et ravimijuga voolaks vastu põse sisekülge, ning neelake ravim alla. ÄRGE vajutage kolvile liiga kiiresti ega suunake ravimijuga sügavale suhu ega kurku, sest see võib põhjustada lämbumist.
10. Võtke süstal suust välja.
11. Neelake suukaudse suspensiooni annus alla ja jooge peale veidi vett, et suhu ei jääks ravimit.
12. Pange kork tagasi pudelile, kuid jätke adapter oma kohale. Veenduge, et kork oleks kindlalt suletud.
13. Peske süstalt külma või sooja kraaniveega ja loputage hoolikalt. Hoidke süstalt vee all ja liigutage kolbi mitu korda edasi-tagasi, et süstla sisepind oleks puhas. Laske süstlal enne järgmist annuse kasutamist täielikult kuivada. Hoidke süstalt ja ravimit koos puhtas kohas.

Korrake eelkirjeldatud protseduuri iga annuse võtmisel, nii nagu arst või apteeker on teile öelnud.

### **Kui võtate Jayempit rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Jayempit rohkem kui ette nähtud, teatage sellest oma arstile või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimipakend endaga kaasa.

Kõige tõenäolisem üleannustamise mõju on luuüdi supressioon, mis kulmineerub 9...14 päeva pärast manustamist.

Luuüdi supressioon vähendab vererakkude arvu ja võib rasketel juhtudel lõppeda ohtliku infektsiooni või muu tõsise kõrvaltoimega. Mõned luuüdi supressiooni sümptomid on väsimus, suu- ja kurguhaavandid, palavik ja infektsioon ning seletamatud verevalumid ja verejooksud.

### **Kui unustate Jayempit võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavapärasel viisil.

Kui unustate võtmata rohkem kui ühe annuse, rääkige oma arstiga.

## **Kui lõpetate Jayempi võtmise**

Ravi Jayempiga peab alati toimuma hoolika meditsiinilise järelevalve all. Kui te soovite ravi katkestada või lõpetada, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Kui teil tekib mõni järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, lõpetage Jayempi võtmine ja pidage nõu oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse:**

- allergiline reaktsioon, mille tunnused võivad olla muu hulgas: üldine väsimus, peapööritus, halb enesetunne (iiveldus), oksendamine või kõhulahtisus, kõrge palavik, külmavärinad, nahapunetus, -sõlmed või -lööve, lihaste või liigeste valulikkus, uriini värvuse muutus (neeruprobleemid), segasus, pearinglus või nõrkus (mida põhjustab madal vererõhk).

**Kui teil tekib mõni järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse:**

- palavik või mis tahes infektsiooni tunnus, nt peavalu või muu valu, köha või hingamisraskus (mis sarnaneb kopsupõletikule);
- kui puutute kokku inimesega, kellel on tuulerõuged või vöötohatis;
- kui tekib must (tõrvataoline) väljaheide, veri väljaheites, kõhuvalu või naha ja silmavalgete kollasus;
- kui teil tekivad kergesti verevalumid või märkate ebatavalist verejooksu;
- kui tunnete äärmiselt suurt väsimust;
- kui teil tekivad sõlmed mis tahes kehapiirkonnas;
- kui teil tekivad nahamuutused, nt villid või naha koorumine;
- kui teie tervises seisund äkki halveneb.

**Muud kõrvaltoimed:**

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Luuüdi talitluse vähenemine, mis võib põhjustada halba enesetunnet või kõrvalekaldeid vereanalüüsides.  
Luuüdi talitluse pärssimine lõppeb tavaliselt pärast annuse kohandamist. Luuüdi funktsiooni languse tunnused võivad muu hulgas olla järgmised: suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele, suu- ja kurguhaavandid, sagedased verejooksud, väsimus ning vaimsete ja füüsiliste võimete langus.
- Vere valgeliblede vähesus (leukopeenia), mis võib soodustada infektsioone.
- Infektsioonid siiratud elunditega patsientidel, kes võtavad Jayempit koos teiste immunosupressantidega.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Trombotsüütide sisalduse vähenemine (trombotsütopeenia), mis võib põhjustada verevalumite või verejooksude kergemat tekkimist.
- Iiveldus, mõnikord koos oksendamisega.

### **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Vere punaliblede sisalduse vähenemine (aneemia), mis võib põhjustada väsimust, peavalusid, ebatavalist hingeldust koormuse ajal, peapööritust ja kahvatust.
- Kõhunäärme põletik, eelkõige siiratud elunditega patsientidel ja põletikulise soolehaigusega patsientidel.
- Infektsioonid patsientidel, kes ei ole saanud koos asatiopriiniga muid immunosuppressante.
- Ülitundlikkusreaktsioonid. Väga harvadel juhtudel on tekkinud surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioon.
- Maksahäired, mis võivad põhjustada heledat väljaheidet, tumedat uriini, sügelust ning naha ja silmade kollasust.
- Sapipais.
- Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded.

Maksakahjustus ja sapipais sõltuvad annusest ning vähenevad tavaliselt pärast ravi katkestamist.

### **Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Mitmesugused vähivormid, sh vere-, lümfi- ja nahavähk (pahaloomulised veresüsteemi häired, nt ägedad müeloidsed leukeemiad ja müelodüsplasiad, mis on immuunsüsteemi supressiooni korral tüüpilised).
- Luuüdi puudulikkus, mille tulemuseks on teatud valge- või punaliblede vähesus (agranulotsütoos, aplastiline aneemia), kõigi vererakkude vähesus (pantsütopeenia), ebanormaalselt ebatavaliselt suurte ebaküpsete punaliblede tekkimine (megaloblastne aneemia) ja punaliblede muutumine väikeseks.
- Kuigi verepildi muutused tekivad tavaliselt ravi alguses, võivad need siiski tekkida ka hiljem ravi ajal. Seetõttu soovitatakse verepilti regulaarselt kontrollida ka patsientidel, kelle seisund on pikaajalise ravi ajal stabiilne.
- Raske maksakahjustus, mis võib olla eluohtlik, eriti pikaajaliselt ravitavatel siiratud elunditega patsientidel.
- Mõnel juhul võib Jayempi-ravi katkestamine sümptomeid leevendada.
- Juuste väljalangemine. Paljudel juhtudel väheneb see kõrvaltoime isegi siis, kui jätkate asatiopriini võtmist. Juuste väljalangemise ja asatiopriini kasutamise vaheline seos ei ole selge.

### **Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

- Aneemia, mis on põhjustatud erütrotsüütide lagunemise suurenemisest (hemolüütiline aneemia).
- Rasked nahareaktsioonid villide tekke ja naha irdumisega, eriti jäsemete, suu, silma ja suguelundite piirkonnas, mis on seotud ka halva üldseisundi ja palavikuga (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs).  
Teatatud on paljudest potentsiaalselt allergilise päritoluga reaktsioonidest. Selliste ülitundlikkusreaktsioonide nähud võivad olla halb enesetunne, peapööritus, uimasus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, külmavärinad, nahalööve, veresoonte põletik, lihase- ja liigesevalu, vererõhu langus, neeru- ja maksaprobleemid ning sapijuhade ummistus (sapiteede obstruktsioon). Väga harvadel juhtudel on teatatud surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioonidest.
- Kopsupõletik leeveneb pärast Jayempi-ravi lõpetamist.
- Käärsoole rasked põletikulised haigused (koliit, divertikuliit) ja sooleperforatsioon siiratud elunditega patsientidel.
- Raske kõhulahtisus põletikulise soolehaigusega patsientidel.
- Seedetrakti häired, mis avalduvad kõhulahtisuse, kõhuvalu, kõhukinnisuse, iivelduse või oksendamisenähtena.
- Teatud tüüpi lümfoom (hepatosplenaalne T-rakklümfoom).
- JC-viiruse põhjustatud aju valgeaine haigus (progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia).

Kui teil tekib iiveldus ja aeg-ajalt oksendate, võib arst soovitada teil sümptomite vähendamiseks võtta Jayempit pärast sööki. Rääkige oma arstile, kui teil on raske kõhulahtisus või iiveldus ja oksendamine.

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Teil võib tekkida lööve (nahapinnast kõrgemad punased, roosad või lillad laigud, mis on katsumisel valulikud), eriti käsivartel, käelabadel, sõrmedel, näol ja kaelal, ja millega võib kaasneda ka palavik (Sweeti sündroom ehk äge febrilne neutrofiilne dermatoos).
- Tundlikkus päikesevalgusele, mis võib põhjustada naha värvimuutust või löövet.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#))\* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Jayempit säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoidke pudelit tihedalt suletuna, et vältida ravimi rikkumist ja vähendada juhusliku lekke ohtu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Jayempi sisaldab**

Toimeaine on asatiopriin. Üks milliliiter suspensiooni sisaldab 10 mg asatiopriini.

Teised koostisosad on naatriumbensoaat (E211), sukraloos (E955), banaani lõhna- ja maitseaine, sidrunhappe monohüdraat, mikrokristalliline tselluloos ja naatriumkarmelloos, ksantaankummi ja puhastatud vesi. Vt lõik 2, „Jayempi sisaldab naatriumbensoati“ ja „Jayempi sisaldab naatriumi“.

### **Kuidas Jayempi välja näeb ja pakendi sisu**

Jayempi on kollane viskoosne suukaudne suspensioon. Ravim on 200 ml klaaspudelites, mis on suletud lastekindla korgiga. Iga pakend sisaldab ühte pudelit, pudeliadapterit ja kahte suusüstalt (punase kolviga süstal mõõteskaalaga kuni 3 ml ja valge kolviga süstal mõõteskaalaga kuni 12 ml). Arst või apteeker ütleb teile, millist süstalt sõltuvalt teile määratud annusest kasutada.

### **Müügiloo hoidja**

Nova Laboratories Ireland Limited  
3rd Floor  
Ulysses House  
Foley Street, Dublin 1  
D01 W2T2  
Iirimaa

### **Tootja**

Pronav Clinical Ltd.  
Unit 5

Dublin Road Business Park  
Carraroe, Sligo  
F91 D439  
Iirimaa

### Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

### Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ettenähtud manustamisviisi järgi vajaliku annuse mõõtmiseks milliliitrites on pakendis kaks suusüstalt: 3 ml (punase kolviga) ja 12 ml (valge kolviga). Suusüstalde skaalajaotised on vastavalt 0,1 ml (1 mg) ja 0,25 ml (2,5 mg).

Allolevas tabelis on esitatud annuse (mg) ümberarvestamine mahuühikuteks (ml) eri vanuste, kehamasside ja annuste järgi, kasutades kaht suusüstalt.

**Tabel 1. Annuse (mg) ümberarvestamine mahuühikuteks (ml), kasutades kaht suusüstalt**

Vanus (aastat)	Kehamass* (kg)	Annus†									
		1 mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/kg		5mg/kg	
		mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml	mg	ml
0	3,3	3,3	0,3	6,6	0,7	9,9	1,0	13,2	1,3	16,5	1,7
1 kuu	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 kuud	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 kuud	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 kuud	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 kuud	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 kuud	7,9	7,9	0,8	15,8	1,6	23,7	2,4	31,6	3,25	39,5	4,00
1,0	9,6	9,6	1,0	19,2	1,9	28,8	2,9	38,4	3,75	48,0	4,75
1,5	10,9	10,9	1,1	21,8	2,2	32,7	3,25	43,6	4,25	54,5	5,50
2,0	12,2	12,2	1,2	24,4	2,4	36,6	3,75	48,8	5,00	61,0	6,00
3,0	14,3	14,3	1,4	28,6	2,9	42,9	4,25	57,2	5,75	71,5	7,25
4,0	16,3	16,3	1,6	32,6	3,25	48,9	5,00	65,2	6,50	81,5	8,25
5,0	18,3	18,3	1,8	36,6	3,75	54,9	5,50	73,2	7,25	91,5	9,25
6,0	20,5	20,5	2,1	41,0	4,00	61,5	6,25	82,0	8,25	102,5	10,25
7,0	22,9	22,9	2,3	45,8	4,50	68,7	7,00	91,6	9,25	114,5	11,50
8,0	25,4	25,4	2,5	50,8	5,00	76,2	7,50	101,6	10,25	127,0	12,75
9,0	28,1	28,1	2,8	56,2	5,50	84,3	8,50	112,4	11,25	140,5	14,00
10,0	31,2	31,2	3,0	62,4	6,25	93,6	9,25	124,8	12,50	156,0	15,50
12,0	38,2	38,2	3,75	76,4	7,75	114,6	11,50	152,8	15,25	191,0	19,00
15,0	55,5	55,5	5,50	111,0	11,00	166,5	16,75	222,0	22,25	277,5	27,75
18,0	67,0	67,0	6,75	134,0	13,50	201,0	20,00	268,0	26,75	335,0	33,50

\*50. protsentil Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO; 0...10 aastat) ja Ühendkuningriigi (11...18 aastat) poiste kasvutabelite järgi

†30 mg ja väiksemad annused tuleb tõmmata 3 ml (punase kolviga) suusüstlasse, millel on 0,1 ml skaalajaotised. Üle 30 mg annused tuleb tõmmata 12 ml (valgesse) suusüstlasse, millel on 0,25 ml skaalajaotised (tumedad lahtrid).

Tervishoiutöötaja peab patsienti või hooldajat nõustama, millist süstalt kasutada, et oleks tagatud õige koguse manustamine.