

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jayempi 10 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra suspensiota sisältää 10 mg atsatiopriinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra suspensiota sisältää 1,5 mg natriumbentsoaattia (E211).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Keltainen viskoosinen suspensio

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jayempia käytetään yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa siirteen hyljinnän ehkäisemiseen potilailla, joille tehdään allogeeninen munuaisen-, maksan-, sydämen-, keuhkon- tai haimansiirto. Atsatiopriinia käytetään immunosuppressiivisissa hoito-ohjelmissa sellaisten immuunisalpaajien lisänä, jotka muodostavat hoidon perustan (perusimmunosuppression).

Jayempia käytetään immunosuppressiivisena antimetaboliittina yksinään tai yleisemmin yhdessä muiden immuunivasteeseen vaikuttavien aineiden (yleensä kortikosteroidien) ja/tai toimenpiteiden kanssa.

Jayempia käytetään seuraavien sairauksien hoidossa potilailla, jotka eivät siedä glukokortikosteroideja tai joiden hoitovaste on riittämätön suuriannoksisen glukokortikosteroidihoiton jälkeen:

- vaikea aktiivinen nivelreuma (krooninen moniniveltulehdus), joka ei pysy hoitotasapainossa vähemmän myrkyllisillä aineilla (sairauden kulkuun vaikuttavilla reumalääkkeillä, DMARD)
- autoimmuunihepatiitti
- systeeminen lupus erythematosus
- dermatomyosiitti
- valtimoiden kyhmytulehdus
- tavallinen pemfigus ja rakkulainen pemfigoidi
- Behçetin tauti
- lämpimien IgG-vasta-aineiden aiheuttama refraktaarinen autoimmuunihemolyyttinen anemia
- krooninen refraktaarinen idiopaattinen trombosytopeeninen purppura.

Jayempia käytetään keskivaikean tai vaikean kroonisen tulehduksellisen suolistosairauden (IBD) (Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen) hoitoon potilailla, jotka tarvitsevat glukokortikosteroidihoitoa mutta eivät siedä glukokortikosteroideja, tai potilailla, joiden tautia ei voida hoitaa muilla yleisillä ensisijaisilla hoitotavoilla.

Sitä käytetään myös aikuispotilailla, joilla on relapsoiva MS-tauti, jos immuunivastetta muuntava hoito on aiheellinen mutta beetainterferonihoito ei ole mahdollinen tai jos vakaa taudin kulku on saavutettu aiemmalla atsatiopriinihoidolla.

Jayempi on tarkoitettu yleistyneen myesthenia graviksen hoitoon. Taudin vaikeuden mukaan Jayempia annetaan yhdessä glukokortikosteroidien kanssa, sillä vaikutus alkaa hitaasti hoidon alussa. Glukokortikosteroidiannosta on pienennettävä asteittain, kun hoito on jatkunut useita kuukausia.

4.2 Annostus ja antotapa

Jayempi-hoidon saa aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta immunosuppressiivisten lääkeaineiden annosta ja seurannasta.

Annostus

Elimensiirto

Valitun immunosuppressiivisen hoito-ohjelman mukaan hoidon ensimmäisenä päivänä annettava annos voi olla enintään 5 mg/kg/vrk.

Ylläpitoannos voi olla 1–4 mg/kg/vrk, ja sitä on säädettävä kliinisten vaatimusten ja hematologisen toleranssin mukaan.

Atsatiopriinihoitoa tulee ylläpitää jatkuvasti siirteen hyljintäriskin vuoksi, vaikka tarvittavat annokset olisivat pieniä.

MS-tauti (vain aikuiset)

Tavanomainen annos MS-taudin relapsoivien muotojen hoidossa on 2–3 mg/kg/vrk.

Hoidon jatkaminen yli vuoden ajan saattaa olla tarpeen, ennen kuin vaikutuksia ilmenee, ja vähintään kaksi vuotta kestävä hoito voi olla tarpeen, kunnes hoitotasapaino saavutetaan.

Myasthenia gravis

Suosittelun annos myasthenia graviksen hoidossa on 2–3 mg/kg/vrk.

Hoitotuloksia saadaan yleensä aikaisintaan 2–6 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Sairauden vaikeuden mukaan Jayempia annetaan yhdessä glukokortikosteroidien kanssa hoidon alussa, sillä vaikutus alkaa hitaasti. Glukokortikosteroidien annosta voidaan pienentää asteittain useiden kuukausien aikana.

Jayempi-hoitoa on jatkettava vähintään 2–3 vuotta.

Krooninen aktiivinen autoimmunihepatiitti

Aloitusannos on tavallisesti 1,0–1,5 mg/kg/vrk, ja ylläpitoannos on enintään 2 mg/kg/vrk.

Annos muiden sairauksien hoidossa

Aloitusannos on yleensä 1–3 mg/kg/vrk, ja annosta säädetään kliinisen vasteen (joka voi ilmetä vasta viikkojen tai kuukausien kuluttua) ja hematologisen toleranssin mukaan.

Kun hoitovaste ilmenee, on harkittava ylläpitoannoksen pienentämistä pienimpään annokseen, jolla hoitovaste pysyy yllä. Jos potilaan tilassa ei tapahdu lainkaan parannusta 3–6 kuukaudessa, on harkittava lääkevalmisteen käytön lopettamista.

Tarvittava ylläpitoannos voi olla pienimmillään alle 1 mg/kg/vrk ja suurimmillaan 3 mg/kg/vrk hoidettavan sairauden, yksilöllisen potilasvasteen ja hematologisen toleranssin mukaan.

Tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla on kuitenkin harkittava vähintään 12 kuukautta kestävä hoitoa, ja hoitovaste saattaa olla kliinisesti havaittavissa vasta 3–4 kuukauden kuluttua.

Yhteisvaikutukset ksantiinioksidaasin estäjien kanssa

Jos samanaikaisesti käytetään ksantiinioksidaasin estäjiä, kuten allopurinolia, oksipurinolia ja tiopurinolia, atsatiopriinin annos on pienennettävä neljäsosaan normaalista annoksesta, sillä allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli vähentävät atsatiopriinin aineenvaihduntaa (ks. kohta 4.5).

Seuraavassa taulukossa on esitetty muunnokset annoksen painosta (mg) tilavuudeksi (ml) iän, painon ja annoksen mukaan, kun käytössä on kaksi oraaliruiskua.

Taulukko 1: Muunnokset annoksen painosta (mg) tilavuudeksi (ml), kun käytössä on kaksi oraaliruiskua

Ikä (vuotta)	Paino * (kg)	Annos†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/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 kuukausi	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 kuukautta	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 kuukautta	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 kuukautta	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 kuukautta	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 kuukautta	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

* Poikien 50. prosenttipiste on saatu WHO:n (0–10 vuotta) ja Yhdistyneen kuningaskunnan (11–18 vuotta) kasvukäyristä.

† Jos annos on enintään 30 mg, se vedetään 3 ml:n (punaiseen) oraaliruiskuun, jossa on mittaviivat 0,1 ml:n (1 mg:n) välein. Jos annos on yli 30 mg, se vedetään 12 ml:n (valkoiseen) oraaliruiskuun, jossa on mittaviivat 0,25 ml:n (2,5 mg:n) välein (taulukon varjostetut solut).

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Elimensiirto

Annostus lapsilla on sama kuin aikuisilla.

Myasthenia gravis

Annostus lapsille on sama kuin aikuisille.

Krooninen aktiivinen autoimmuunihepatiitti

Annostus lapsille on sama kuin aikuisille.

Annos muiden sairauksien hoidossa

Annustus lapsilla on sama kuin aikuisilla.

Lastenreuma

Jayempin turvallisuutta ja tehoa 0–16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

MS-tauti

Jaeympillä ei ole merkityksellisiä käyttötarkoituksia lapsipotilaiden MS-taudin hoidossa.

Ylipainoiset lapset

Ylipainoisille lapsille voi olla tarpeen antaa annosalueen yläpäässä olevia annoksia. Siksi hoidon tiivis seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 5.2).

Vanhukset

On suositeltavaa tarkkailla munuaisten ja maksan toimintaa ja pienentää annosta, jos toiminta heikkenee (katso kohta 4.2). Käytettävän annoksen on oltava normaalialueen alapäässä. Verisolujen määrän kontrollointi, ks. kohta 4.4.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta, käytettävän annoksen on oltava normaalialueen alapäässä (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on TPMT:n puutos

Potilailla, joilla on perinnöllinen osittainen tai täydellinen tiopuriini-S-metyylitransferaasin (TPMT) aktiivisuuden puutos, on suurentunut vaikean atsatiopriinin toksisuuden riski, kun käytetään tavanomaisia atsatiopriinin annoksia, ja annosta on yleensä tällöin pienennettävä huomattavasti. Optimaalista aloitusannosta ei ole määritetty potilaille, joilla on homotsygoottinen puutos (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Useimmat potilaat, joilla on heterotsygoottinen TPMT:n puutos, sietävät suositeltuja atsatiopriinin annoksia, mutta annoksen pienentäminen voi olla tarpeen osalla potilaista. TPMT:n genotyyppi- ja fenotyyppitestejä on saatavissa (ks. kohdat 4.4. ja 5.2).

Potilaat, joilla on NUDT15:n muunnos

Potilailla, joilla on perinnöllinen NUDT15-geenin mutaatio, on suurentunut vaikean atsatiopriinitoksisuuden riski (ks. kohta 4.4). Näillä potilailla annoksen pienentäminen on yleensä tarpeen varsinkin, kun NUDT15-variantti on homotsygoottinen. NUDT15-varianttien genotyyppitestausta voidaan harkita ennen atsatiopriinihoidon aloittamista. Verenkuva on joka tapauksessa seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Jayempi otetaan suun kautta. Tuotetta on ravistettava ennen käyttöä.

Määrätty annos mitataan millilitroina. Tätä varten pakkauksessa on kaksi oraaliruiskua: 3 ml (punainen mäntä) ja 12 ml (valkoinen mäntä). Punaisessa ruiskussa on mittaviivat 0,1 ml:n (1 mg:n) välein ja valkoisessa 0,25 ml:n (2,5 mg:n) välein.

Terveydenhoidon ammattilaisen on neuvottava potilasta tai potilasta hoitavaa henkilöä oikean ruiskun valitsemisessa, jotta potilas saa oikean määrän lääkettä.

Kiinteät suun kautta otettavat valmistemuodot saattavat sopia paremmin aikuisille, joilla ei ole nielemisvaikeuksia.

Jayempi otetaan vähintään tunti ennen ateriala tai maidon juomista tai vähintään kaksi tuntia aterian tai maidon juomisen jälkeen.

Jokaisen annoksen jälkeen on juotava vettä, jotta annos varmasti päättyy asianmukaisesti mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys atsatiopriinin vaikuttavalle aineelle 6-merkaptopuriiniille (atsatiopriinin aineenvaihduntatuote) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Mikä tahansa eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote ja erityisesti calmette-, isorokko- tai keltakuumerokote (ks. kohta 4.5).
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seuranta

Jos potilaalla on aiempi vaikea infektio, vaikea maksasairaus tai luuytimen toimintahäiriö tai haimatulehdus, ennen Jayempi-hoidon aloittamista on tehtävä huolellinen hyöty-riskianalyysi ja huomioitava seuraavat varotoimet.

Eriyistä huomiota on kiinnitettävä verenkuvan seurantaan. Jos tarpeen, ylläpitoannosta on pienennettävä pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla saadaan hoitovaste.

Atsatiopriinia saa määrätä vain, jos potilasta voidaan seurata asianmukaisesti hematologisten ja maksaan liittyvien vaikutusten varalta koko hoidon keston ajan.

Ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana täydellinen verokuva ja verihiutalemäärä on tarkastettava vähintään kerran viikossa. Lyhyempi testausväli on tarpeen seuraavissa tapauksissa:

- jos käytetään suuria annoksia
- iäkkäillä potilailla
- jos munuaisten toiminta on heikentynyt; annosta on pienennettävä, jos ilmenee hematologista toksisuutta (ks. myös kohdat 4.2. ja 5.2)
- maksan toiminta on heikentynyt; tässä tapauksessa maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti; jos maksatoksisuutta tai hematologista toksisuutta ilmenee, annosta on pienennettävä (ks. myös kohdat 4.2. ja 5.2).

Eriyisesti potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti atsatiopriinin käytön aikana, sillä ilmoituksia on tehty hengenvaarallisista maksavaurioista (ks. kohta 4.8). Tämä on erityisen tärkeää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, jolloin atsatiopriinia saa käyttää vain huolellisen hyöty-riskianalyysin jälkeen.

Atsatiopriini on maksalle myrkyllinen. Siksi maksan toimintakoe on tehtävä säännöllisesti hoidon aikana. Lyhyttä testiväliä suositellaan, jos potilaalla on maksasairaus ja jos potilas saa hoitoa, joka voi aiheuttaa maksatoksisia haittavaikutuksia. Potilasta on neuvottava lopettamaan atsatiopriinin käyttö heti, jos keltaisuutta ilmenee.

Kahdeksan viikon jälkeen verenkuvan tarkastusväliä voi pidentää kuukauteen tai enintään kolmeen kuukauteen (enintään neljännesvuoteen).

Hoito on lopetettava heti ensimmäisestä epänormaalin muutoksen merkistä verenkuvassa, sillä leukosyyttien ja verihiutaleiden määrä voi jatkaa laskua hoidon päättymisen jälkeen.

Atsatiopriinia saavia potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille heti mahdollisista infektiön merkeistä, odottamattomista mustelmista tai verenvuodosta ja muista luuydinlaman merkeistä. Luuydinlama on korjaantuva, jos atsatiopriinihoito lopetetaan nopeasti.

Tiopuriini-metyylitransferaasi (TPMT)

Tiopuriini-metyylitransferaasin (TPMT) aktiivisuus on heikentynyt noin kymmenellä prosentilla potilaista geneettisen polymorfismin vuoksi. Atsatiopriinin hajoaminen heikkenee erityisesti homotsygoottisilla henkilöillä, jolloin luuytimelle myrkyllisten vaikutusten riski suurenee.

Tätä vaikutusta voivat tehostaa samanaikaisesti annetut lääkevalmisteet, jotka estävät TPMT-entsyymiä. Näitä ovat esimerkiksi olsalatsiini, mesalatsiini ja sulfasalatsiini (ks. kohta 4.5). TPMT:n aktiivisuuden heikkenemisen sekä sekundaarisen leukemian ja myelodysplasian välisestä mahdollisesta yhteydestä on ilmoitettu yksittäisillä potilailla, jotka saivat 6-merkaptopuriinia (atsatiopriinin aktiivista aineenvaihduntatuotetta) yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa (ks. kohta 4.8).

Siksi TPMT:n puutos on suositeltavaa testata ennen hoitoa varsinkin, jos atsatiopriinihoidossa käytettävät annokset ovat suuria ja jos verenkuvaa heikkenee nopeasti.

Potilaat, joilla on NUDT15:n muunnos

Potilailla, joilla on perinnöllinen NUDT15-geenin mutaatio, on suurentunut vaikean atsatiopriinitoksisuuden, kuten varhaisen leukopenian ja hiustenlähdön, riski tiopuriinihoidon tavanomaisia annoksia käytettäessä. Annoksen pienentäminen on yleensä tarpeen erityisesti silloin, kun potilas on NUDT15-varianttien homotsygoottinen kantaja (ks. kohta 4.2). NUDT15 c.415C>T:n esiintymistiheys vaihtelee etnisesti: sitä esiintyy noin 10 prosentilla itäaasialaisista, 4 prosentilla latinalaisamerikkalaisista, 0,2 prosentilla eurooppalaisista ja 0 prosentilla afrikkalaisista. Verenkuvaa on joka tapauksessa seurattava huolellisesti.

Lesch-Nyhanin oireyhtymä

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että atsatiopriini ei tehoa potilaisiin, joilla on perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyliitransferaasin (HGPRT) puute (Lesch-Nyhanin oireyhtymä). Siksi atsatiopriinia ei pidä käyttää tällaisilla potilailla.

Vesirokkoviruksen aiheuttama infektio

Vesirokkoviruksen (varicella-zosterviruksen) aiheuttama infektio (vesirokko ja vyöruusu) saattaa muuttua vaikeaksi immuunisalpaajan käytön aikana (ks. kohta 4.8).

Lääkkeen määrääjän on tarkastettava ennen immuunisalpaajien käyttöä, onko potilas aiemmin altistunut vesirokkovirukselle. Serologisesta testistä voi olla hyötyä aiemman altistumisen määrittämisessä.

Jos potilas ei ole altistunut aiemmin, hänen on vältettävä kosketusta henkilöihin, joilla on vesirokko tai vyöruusu. Jos potilas altistuu vesirokkovirukselle, on pyrittävä varmistamaan huolellisesti, ettei potilas sairastu vesirokkoon tai vyöruusuun. Passiivista immunisaatiota varicella-zosterimmunoglobuliinilla (VZIG) voidaan harkita.

Jos potilas saa vesirokkovirusinfektion, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin, joita voivat olla viruslääkehoito, atsatiopriinihoidon lopettaminen ja tukihoido.

Etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)

Atsatiopriinia yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa saavilla potilailla on ilmoitettu etenevää multifokaalista leukoencefalopatiaa, joka on JC-viruksen aiheuttama opportunistinen infektio (ks. kohta 4.8). Immunosuppressiohoito on lopetettava heti, kun etenevän multifokaalisen leukoencefalopatian ensimmäiset oireet ilmenevät, ja diagnoosi on tehtävä asianmukaisen arvioinnin perusteella.

Mutageenisuus

Kromosomipoikkeavuutta on todettu atsatiopriinihoitoa saaneilla mies- ja naispotilailla. Atsatiopriinin roolia näiden poikkeavuuksien synnyssä on vaikea arvioida.

Ajan myötä häviäviä kromosomipoikkeavuuksia on todettu atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden jälkeläisten imusoluissa. Äärimmäisen harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden jälkeläisillä ei ole todettu helposti havaittavaa fyysistä näyttöä poikkeavuudesta.

Atsatiopriinilla ja pitkäaaltoisella ultraviolettivalolla on osoitettu olevan synergistinen klastogeeninen vaikutus potilaisiin, jotka ovat saaneet atsatiopriinihoitoa erilaisiin sairauksiin.

Karsinogeenisuus

Immunosuppressiohoitoa, kuten atsatiopriinia, saavilla potilailla on suurentunut riski sairastua lymfoproliferatiivisiin sairauksiin ja muihin pahanlaatuisiin sairauksiin ja etenkin ihosyöpiin (melanoomaan ja muihin ihosyöpiin), sarkoomiin (Kaposin sarkoomaan ja muihin sarkoomiin) sekä kohdunkaulan syöpään in situ (ks. kohta 4.8). Suurentunut riski vaikuttaa liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston. Immunosuppression lopettaminen voi saatujen tietojen mukaan johtaa lymfoproliferatiivisen sairauden osittaiseen regressioon.

Useita immuunisalpaajia (mukaanlukien tiopuriineja) sisältävää hoito-ohjelmaa on siksi toteutettava varovasti, koska se voi aiheuttaa lymfoproliferatiivisia sairauksia, joista osan on ilmoitettu johtaneen kuolemaan. Usean samanaikaisesti annettavan immuunisalpaajan yhdistelmä suurentaa Epstein-Barrin virukseen (EBV:hen) liittyvien lymfoproliferatiivisten sairauksien riskiä.

Hepatospleenista T-solulymfoomia on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti atsatiopriinia ja TNF-estäjiä.

Useita immuunisalpaajia saavilla potilailla voi olla immuunivasteen liiallisen heikentymisen riski. Siksi tällöin on käytettävä pienintä tehoavaa annosta.

Altistumista auringonvalolle ja UV-valolle on vältettävä samoin kuin potilaiden, joilla on suuri ihosyövän riski. Potilaan on käytettävä suojaavaa vaatetusta ja aurinkovoidetta, jossa on suuri suojakerroin, jotta ihosyövän ja valoyliherkkyyden riski voidaan minimoida (ks. myös kohta 4.8).

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on tunnettu hengenvaarallinen sairaus, joka voi kehittyä autoimmuunisairauksia ja etenkin tulehduksellisesta suolistosairautta sairastaville potilaille. Atsatiopriinin käyttö saattaa suurentaa sairastumisen riskiä. Jos makrofagiaktivaatio-oireyhtymä ilmenee tai sitä epäillään, sen arviointi ja hoito on aloitettava mahdollisimman varhain ja atsatiopriinihoito on lopetettava. Lääkäreiden on tarkkailtava potilaita esimerkiksi EBV:n ja sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamien infektiioireiden varalta, sillä niiden tiedetään aiheuttavan makrofagiaktivaatio-oireyhtymää.

Teratogeenisuus/ehkäisy

Prekliinisissä tutkimuksissa atsatiopriini oli mutageeninen ja teratogeeninen (ks. kohta 5.3). Koska atsatiopriinin teratogeenisesta vaikutuksesta ihmisillä on tehty ristiriitaisia löydöksiä, hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden on käytettävä ehkäisyä atsatiopriinihoidon aikana ja vähintään kuusi kuukautta atsatiopriinihoidon päättymisen jälkeen. Tämä koskee myös potilaita, joiden hedelmällisyys on heikentynyt pitkäaikaisen virtsamyrkytystilan vuoksi, sillä hedelmällisyys palautuu yleensä normaalisti siirron jälkeen. Atsatiopriinin on ilmoitettu heikentävän kohdunsisäisten ehkäisimien (kierukoiden tai T:n muotoisten kuparikierukoiden) tehoa. Siksi on suositeltavaa käyttää muita ehkäisykeinoja tai lisäehkäisyä (ks. kohta 4.6).

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun atsatiopriinin kanssa käytetään samanaikaisesti hermo-lihasliitoksen salpaajia, kuten atrakuuria, rokuronია, sisatrukuuria tai suksametonia (tunnetaan myös

nimellä suksinyyliholiini) (ks. kohta 4.5). Anestesia- ja lääkehoitojen on tarkastettava, onko potilaille annettu atsatiopriinia ennen leikkausta.

Rokottaminen

Rokottaminen eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla voi aiheuttaa infektioita immuunipuutteisilla potilailla. Siksi on suositeltavaa, että potilaille ei anneta mitään eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, ennen kuin atsatiopriinihoidon päättymisestä on kulunut vähintään kolme kuukautta (ks. kohta 4.5).

Ribaviriini

Ribaviriinin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Ribaviriini voi heikentää atsatiopriinin tehoa ja lisätä atsatiopriinin toksisuutta (ks. kohta 4.5).

Myelosuppressiiviset aineet

Annosta on pienennettävä, jos samanaikaisesti käytetään atsatiopriinia ja myelosuppressiivisiä aineita.

Apuaineet

Natriumbentsoaatti

1 ml tätä lääkevalmistetta sisältää 1,5 mg natriumbentsoaattia (vastaa määrää 300 mg / 200 ml).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rokotteet

Atsatiopriinin immunosuppressiivinen aktiivisuus voi johtaa epätyypillisiin ja mahdollisesti haitallisiin vasteisiin eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille. Siksi on suositeltavaa, että potilaille ei anneta eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, ennen kuin atsatiopriinihoidon päättymisestä on kulunut vähintään kolme kuukautta (ks. kohta 4.4).

Immunosuppressiopotilaille ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita infektioriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Heikentynyt immuunivaste inaktivoituille tai toksoidirokotteille on todennäköinen. Tätä on havaittu B-hepatiittirokotteiden yhteydessä potilailla, joita hoidettiin atsatiopriinin ja kortikosteroidien yhdistelmällä. Siksi onnistunut rokotustulos on aina varmistettava titterimäärityksellä.

Pieni kliininen tutkimus osoitti, että atsatiopriinin tavanomainen hoitoannos ei vaikuta haitallisesti immuunivasteeseen polyvalentille pneumokokkirokotteelle (keskimääräisen kapselivasta-ainespesifisen vasta-ainepitoisuuden perusteella arvioituna).

Muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutukset atsatiopriiniin

Ribaviriini

Ribaviriinilla on inosiinimonofosfaatti-dehydrogenaasia (IMPDH) estävä vaikutus, mikä vähentää aktiivisten 6-tioguaaniinukleotidien tuotantoa. Vaikeaa luuydinlamaa on ilmoitettu atsatiopriinin ja ribaviriinin samanaikaisen käytön jälkeen. Siksi yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Sytostaattiset/myelosuppressiiviset aineet

Sytostaattisten lääkevalmisteiden tai mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkevalmisteiden, kuten penisillamiinin, samanaikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista (ks. kohta 4.4). Atsatiopriinin ja

trimetopriimin/sulfametoksatsolin yhteisvaikutuksista, jotka ovat johtaneet vakaviin hematologisiin poikkeavuuksiin, on tehty toisistaan poikkeavia ilmoituksia.

Eräät tapauselostukset viittaavat siihen, että atsatiopriinin ja ACE-salpaajien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hematologisia poikkeavuuksia.

On esitetty, että simetidiinilla ja indometasiinilla saattaa olla myelosuppressiivisia vaikutuksia, joita atsatiopriinin samanaikainen käyttö saattaa tehostaa.

Allopurinoli/oksimipuriini/tiopurinoli ja muut ksantiinioksidaasin estäjät

Allopurinoli, oksipurinoli ja tiopurinoli estävät ksantiinioksidaasin aktiivisuutta, mikä vähentää biologisesti aktiivisen 6-tioinosiinihapon muuntumista biologisesti epäaktiiviseksi 6-tiovirtahapoksi. Kun allopurinolia, oksipurinolia ja/tai tiopurinolia annetaan samanaikaisesti 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin kanssa, 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin annos on pienennettävä neljännekseen alkuperäisestä annoksesta (ks. kohta 4.2).

Ei-kliinisten tietojen perusteella muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten febuksostaatti, saattavat pidentää atsatiopriinin aktiivisuutta, mikä voi lisätä luuydinlammaa. Samanaikaista antoa ei suositella, sillä saatavilla ei ole riittävästi tietoa atsatiopriinin annoksen riittävän pienennyksen määrittämistä varten.

Aminosalisylaattijohdannaiset

In vitro- ja *in vivo* -näyttö viittaa siihen, että aminosalisylaattijohdannaiset (esim. olsalatsiini, mesalatsiini ja sulfasalatsiini) estävät TPMT-entsyymiä. Siksi on harkittava atsatiopriiniannoksen pienentämistä, kun samanaikaisesti käytetään aminosalisylaattijohdannaisia (ks. myös kohta 4.4).

Metotreksaatti

Suun kautta annettavan metotreksaatin annos 20 mg/m² suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa keskimäärin 31 prosenttia. Laskimonsisäisesti annettavan metotreksaatin annos 2 g/m² suurensi 6-merkaptopuriinin AUC-arvoa 69 prosenttia ja annos 5 g/m² 93 prosenttia. Jos atsatiopriinia käytetään samanaikaisesti suurten metotreksaattiannosten kanssa, annosta on säädettävä siten, että valkosolujen määrä pysyy asianmukaisena.

Atsatiopriinin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin

Antikoagulantit

Atsatiopriinin samanaikaisen käytön jälkeen on esiintynyt varfariinin hyytymistä ehkäisevän vaikutuksen heikkenemistä.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat

On kliinistä näyttöä siitä, että atsatiopriini antagonisoi ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta. Kokeelliset tiedot vahvistavat, että atsatiopriini kumoo ei-depolarisoivien aineiden tuottaman hermo-lihasliitoksen salpauksen, ja osoittavat, että atsatiopriini tehostaa depolarisoivien aineiden tuottamaa hermo-lihasliitoksen salpausta (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atsatiopriini aiheutti eläinkokeissa epämuodostumia. Atsatiopriini oli eläinkokeissa teratogeeninen ja sikiötoksinen (ks. kohta 5.3). Atsatiopriinin mahdollisesta teratogeenisesta vaikutuksesta ihmisiin on tehty ristiriitaisia löydöksiä. Atsatiopriinia saa käyttää raskauden aikana ainoastaan huolellisen hyöty-riskianalyysin jälkeen.

Hedelmällisessä iässä olevien mies- ja naispotilaiden on käytettävä ehkäisyä atsatiopriinihoidon aikana. Miehet eivät saa siittää lapsia hoidon aikana eivätkä vähintään kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä koskee myös potilaita, joiden hedelmällisyys on heikentynyt pitkäaikaisen virtsamyrkytystilän vuoksi, sillä hedelmällisyys palautuu yleensä normaaliksi elinsiirron jälkeen.

Tapausselostukset viittaavat siihen, että kohdunsisäiset ehkäisimet (kierukat tai T:n muotoiset kuparikierukat) eivät välttämättä toimi atsatiopriinihoidon aikana. Siksi on suositeltavaa käyttää lisäehkäisyä.

Tiedetään, että merkittävä määrä atsatiopriinia ja sen metaboliitteja läpäisee istukan ja lapsivesipussin. Ne siis siirtyvät äidiltä sikiölle.

Muutoksia verenkuvassa (leukopeniaa ja/tai trombosytopeniaa) on ilmoitettu useilla vastasyntyneillä, joiden äidit saivat atsatiopriinihoitoa raskauden aikana. Äidin erittäin huolellinen hematologinen tarkkailu on suositeltavaa raskauden aikana.

Immuunivasteen väliaikaista heikentymistä havaittiin vastasyntyneillä, jotka altistuivat kohdussa atsatiopriinin ja prednisonin yhdistelmälle. Ilmoituksia on tehty sikiön kasvun hidastumisesta, ennenaikaisista syntymistä ja pienestä syntymäpainosta atsatiopriinin käytön yhteydessä etenkin, kun sitä on käytetty yhdessä kortikosteroidien kanssa. Lisäksi saatavissa on tietoa spontaaneista keskenmenoista sekä äidin että isän altistumisen jälkeen.

Ajan myötä häviäviä kromosomipoikkeavuuksia on todettu atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden jälkeläisten imusoluissa. Äärimmäisen harvinaisia tapauksia lukuun ottamatta atsatiopriinihoitoa saaneiden potilaiden jälkeläisillä ei ole todettu helposti havaittavaa fyysistä näyttöä poikkeavuudesta.

Imetys

6-merkaptopuriinia, joka on atsatiopriinin aktiivinen aineenvaihduntatuote, on havaittu atsatiopriinihoitoa saavien naisten terni- ja rintamaidossa. Imetys on vasta-aiheista atsatiopriinin käytön aikana (ks. kohta 4.3). Jos atsatiopriinihoitoa ei voida välttää, imetys on keskeytettävä.

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tai kliinisiä tietoja ei ole saatavilla atsatiopriinin mahdollisesta vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jaeympilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimpiä haittavaikutuksia ovat luuydinloma, joka ilmenee yleisimmin leukopeniana tai trombosytopeniana, virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot, hengenvaarallinen maksavaurio, yliherkkyys, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on luokiteltu elinluokkajärjestelmän ja yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot (siirteen saajilla, jotka saavat atsatiopriinihoitoa yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa)
	Melko harvinainen	Virus-, sieni- ja bakteeri-infektiot (muilla potilailla)
	Hyvin harvinainen	JC-viruksen aiheuttamaa etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiaa on ilmoitettu sen jälkeen, kun atsatiopriinia on käytetty yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa (ks. kohta 4.4)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Harvinainen	Kasvaimet, mukaan lukien lymfoproliferatiiviset sairaudet, ihosyövät (pahanlaatuiset melanoomat ja muut kuin melanoomat), sarkoomat (Kaposin ja muut), kohtusyöpä, kohdunkaulan syöpä, akuutti myeloinen leukemia ja myelodysplastinen oireyhtymä (ks. myös kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	Hepatospleeninen T-solulyymfooma (tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti muita TNF-estäjiä)
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Melko harvinainen	Anemia
	Harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia, aplastinen anemia, megaloblastianemia ja luuytimen vajaatoiminta
	Hyvin harvinainen	Hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Keuhkotulehdus (palautuva)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
	Melko harvinainen	Haimatulehdus
	Hyvin harvinainen	Paksusuolitulehdus, divertikuliitti ja suolen puhkeaminen siirteen saajilla, (vaikea) ripuli potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kolestaasi
	Harvinainen	Maksavaurio
Iho ja ihonalainen kudos	Harvinainen	Hiustenlähtö
	Tuntematon	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), valoherkkyysreaktio
Tutkimukset	Melko harvinainen	Epänormaali tulos maksan toimintakokeessa

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Potilailla, jotka saivat atsatiopriinia yksinään tai yhdessä muiden immuunisalpaajien ja etenkin kortikosteroidien kanssa, on osoitettu lisääntyneitä alttiutta virus-, sieni- ja bakteeri-infektioille,

mukaan lukien vaikeat ja epätyypilliset infektiot, joiden aiheuttaja on varicella, herpes zoster tai muu taudinaiheuttaja (ks. kohta 4.4).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Immuunialpaajia saavilla potilailla ja erityisesti aggressiivista hoitoa saavilla siirrepotilailla on suurentunut riski sairastua non-Hodgkin-lymfoomaan ja muihin pahanlaatuisiin tauteihin, erityisesti ihosyöpiin (melanooma ja muut), sarkoomiin (Kaposin ja muut) ja kohdunkaulan syöpään *in situ*. Tällöin hoidossa on käytettävä pienintä tehoavaa annosta (ks. kohta 4.4). Non-Hodgkin-lymfooman yleisväestöä suurempi riski immunosuppressiopotilailla, joilla on nivelreuna, vaikuttaa liittyvän ainakin osittain itse tautiin.

Akuutista myeloisesta leukemiasta ja myelodysplasiasta on ilmoitettu harvoin (osaan tapauksista liittyy kromosomipoikkeavuuksia).

Veri ja imukudos

Atsatiopriinin yleisin haittavaikutus on annossidonnainen, yleensä palautuva luuytimen toiminnan heikkeneminen, joka ilmenee yleisimmin leukopeniana mutta joskus myös trombosytopeniana ja anemiana ja harvoin agranulocytoosina, pansytopeniana ja aplastisena anemiana.

Näitä sairauksia ilmenee erityisesti potilailla, joilla on taipumus luuydinlamalle. Tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on TPMT:n puute ja munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ja potilaat, joiden atsatiopriiniannosta ei pienennetä samanaikaisen allopurinolioidon aikana.

Palautuvaa, annossidonnaista makrosytoosia ja punasolujen hemoglobiinipitoisuuden suurenemista on ilmennyt atsatiopriinihoidon yhteydessä. Megaloblastisia luuytimen muutoksia on myös havaittu, mutta vaikea megaloblastianemia ja erytroidinen hypoplasia ovat harvinaisia.

Immuunijärjestelmä

Useita erilaisia kliinisiä oireyhtymiä, jotka vaikuttavat idiosynkraattisilta yliherkkyyden ilmenemiseltä, on kuvattu toisinaan atsatiopriinin antamisen jälkeen. Kliinisiä piirteitä ovat yleinen huonovointisuuden tunne, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, vilunpuistatukset, eksanteema, kyhmyruusu, vaskuliitti, lihassärky, nivelsärky, hypotensio, munuaisten toimintahäiriö, maksan toimintahäiriö ja kolestaasi. Yhteys atsatiopriiniin on vahvistettu useissa tapauksissa uudella altistuksella.

Yliherkkyysoireet ja muu huomattava taustalla oleva patologia ovat saattaneet vaikuttaa hyvin harvinaisiin ilmoitettuihin kuolemantapauksiin.

Välitön atsatiopriinin annon keskeyttäminen ja verenkierron tukihoidon aloittaminen tarvittaessa ovat johtaneet potilaan toipumiseen valtaosassa tapauksia. Jos potilas saa yliherkkyysoireen atsatiopriinille, atsatiopriinihoidon jatkamisen tarpeellisuutta on harkittava huolellisesti ja potilaskohtaisesti.

Ruoansulatuselimistö

Maha-suolikanavan sairaudet ilmenevät lähinnä pahoinvointina sen jälkeen, kun atsatiopriinia otetaan suun kautta.

Pienellä määrällä potilaita on pahoinvointia atsatiopriinin aloittamisen yhteydessä. Pahoinvointia voi vähentää ottamalla annoksen ruokailun jälkeen.

Haimatulehdusta on ilmoitettu atsatiopriinihoitoa saavilla potilailla ja erityisesti munuaissiirrepotilailla ja potilailla, joilla on diagnosoitu tulehduksellinen suolistosairaus. On vaikeaa osoittaa, että haimatulehdus johtuisi yhden tietyn lääkevalmisteen antamisesta, mutta yhteys atsatiopriiniin on vahvistettu joissakin tapauksissa uudella altistuksella.

Vakavia komplikaatioita, kuten paksusuolitulehdusta, divertikuliittia ja suolen puhkeamista, on ilmoitettu siirrepotilailla, jotka saavat immunosuppressiohoitoa. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu selvästi, ja suuriannoksiset kortikosteroidit saattavat liittyä asiaan.

Vaikeaa ripulia, joka toistuu uuden altistuksen yhteydessä, on ilmoitettu tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla, jotka saavat atsatiopriinihoitoa. Jos näiden potilaiden oireet pahenevat, mahdollinen syy-yhteys atsatiopriinihoitoon on huomioitava.

Maksa ja sappi

Annossidonnaista kolestaasia ja maksan toiminnan heikkenemistä on toisinaan ilmoitettu atsatiopriinihoidon yhteydessä. Ne korjautuvat yleensä, kun hoito keskeytetään. Näihin saattaa liittyä yliherkkyyksireaktion piirteitä.

Harvinaisia mutta hengenvaarallisia maksavaurioita, jotka liittyvät atsatiopriinin pitkäaikaiseen käyttöön, on kuvattu lähinnä siirrepotilailla. Histologisia löydöksiä ovat hiussuonipokkamien laajentumat, maksan pelioosi, veno-okklusiiivinen tauti ja nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia. Joissakin tapauksissa atsatiopriinin annon lopettaminen on parantanut maksan histologiaa ja oireita joko väliaikaisesti tai pysyvästi.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hiustenlähtöä on kuvattu monoterapian ja atsatiopriinia sisältävän yhdistelmähoidon yhteydessä. Tila parani monissa tapauksissa itsestään ilman hoidon keskeyttämistä. Hiustenlähdön ja atsatiopriinihoidon välinen yhteys on yhä epäselvä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Atsatiopriinin yliannostuksen yleisin vaikutus on luuydinloma ja verisolujen määrään liittyvät häiriöt, jotka saattavat olla pahimmillaan 9–14 vuorokauden kuluttua. Luuydinloman pääoireet ovat suun ja kurkun haavaumat, mustelmat, tuntemattomasta syystä johtuva kuume ja selittämätön infektio. Myös spontaania verenvuotoa ja äärimmäistä uupumusta voi ilmetä. Tällaisia oireita esiintyy todennäköisemmin pitkäaikaisen lievän yliannostuksen kuin yksittäisen akuutin yliannoksen jälkeen. Yhdessä ilmoitetussa tapauksessa potilas otti 7,5 gramman kerta-annoksen atsatiopriinia suun kautta. Akutteja oireita olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, joita seurasi keskivaikkea leukopenia ja maksan toiminnan lievä heikkeneminen. Toipumiseen ei liittynyt jälkiseurauksia.

Hoito

Koska spesifistä vastalääkettä ei ole, verenkuvaa on seurattava tarkasti, asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa ja asianmukaiset verensiirrot on tehtävä. Yliannostustapauksissa aktiiviset toimet (kuten lääkehiilen käyttö) tehoavat todennäköisesti vain, jos ne tehdään 60 minuutin kuluessa lääkkeen nauttimisesta.

Atsatiopriini on osittain dialysoituva. Dialyysin hyötyjä yliannoksen ottaneille potilaille ei kuitenkaan tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, muut immunosuppressantit,
ATC-koodi: L04AX01

Vaikutusmekanismi

Atsatiopriini on 6-merkaptopuriinin (6-MP) epäaktiivinen aihiolääke, joka toimii puriinin antagonistina, mutta immunosuppressio edellyttää soluunottoa ja solusisäistä anaboliala tioguaaniinin nukleotideiksi (TGN). Tioguaaniinin nukleotidit ja muut metaboliitit (esim. 6-metyylimerkaptopuriinin ribonukleotidit) estävät *de novo* -puriinisynteesiä ja puriininukleotidien interkonversioita. Lisäksi tioguaaniinin nukleotidit inkorporoituvat nukleiinihappoihin, mikä edistää lääkevalmisteen immunosuppressiivisia vaikutuksia.

Atsatiopriinin muita mahdollisia mekanismeja:

- Useiden nukleiinihappojen biosynteesireittien esto, mikä estää immuunivasteeseen liittyvien solujen (B- ja T-imusolujen) lisääntymistä ja aktiivisuutta.

Näiden mekanismien vuoksi atsatiopriinin terapeuttinen vaikutus saattaa ilmetä vasta useita viikkoja tai kuukausia kestäneen hoidon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Toisin kuin 6-MP:n, atsatiopriinin aineenvaihduntatuotteen 1-metyyli-4-nitro-5-tioimidatsolin aktiivisuutta ei ole määritetty selvästi. Kun sitä verrataan 6-MP:hen, se vaikuttaa kuitenkin muuttavan atsatiopriinin aktiivisuutta useissa järjestelmissä.

Kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui myasthenia gravista sairastavia potilaita, yhdessä prednisolonin kanssa annettu atsatiopriini (2,5 mg/kg/vrk) osoittautui merkittävästi paremmaksi kuin prednisoloni ja lumelääke hoidon epäonnistumisen kannalta. Lisäksi glukokortikosteroideja säästävä vaikutus havaittiin 15 kuukauden kuluttua. 36 kuukauden kuluttua 63 prosenttia atsatiopriiniryhmän potilaista ei tarvinnut lisää glukokortikosteroideja. Vastaava osuus lumeryhmästä oli vain 20 prosenttia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Atsatiopriini imeytyy epätäydellisesti ja vaihtelevasti. 6-MP:n keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus 50 mg:n atsatiopriiniannoksen annon jälkeen on 47 prosenttia (vaihteluväli: 27–80 %). Atsatiopriinin imeytymisen laajuus on samankaltainen koko maha-suolikanavassa, mukaan lukien mahalaukku, tyhjäsuoli ja umpisuoli. 6-MP:n imeytyminen atsatiopriinin annon jälkeen vaihtelee kuitenkin sen mukaan, missä imeytyminen tapahtuu. Imeytymisaste on suurin tyhjäsuolella, ja sen jälkeen tulevat mahalaukku ja umpisuoli.

Vertailevassa biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa, johon osallistui terveitä aikuisia vapaaehtoisia (n = 29), 50 mg:n annoksen atsatiopriinin oraalisuspensiota osoitettiin olevan biologisesti samantarvoinen kuin 50 mg:n tabletti AUC-arvon osalta, mutta ei C_{max} -arvon osalta. Oraalisuspension keskimääräinen (90 %:n luottamusväli) C_{max} oli 12 prosenttia (93–135 %) suurempi kuin tabletin, joskin C_{max} -arvon vaihteluvälit olivat melko samankaltaiset niin oraalisuspensiolle (5,7–40,0 ng/ml) kuin tabletille (4,4–39,5 ng/ml).

Vaikka yhteisvaikutuksia ruoan kanssa ei tutkittu, atsatiopriinin kannalta oleellisia 6-merkaptopuriinin farmakokineettisiä tutkimuksia on tehty. 6-merkaptopuriinin keskimääräinen suhteellinen biologinen hyötyosuus oli ruokailun ja maidon juomisen jälkeen noin 26 prosenttia pienempi kuin paaston jälkeen.

6-merkaptopuriini ei ole stabiili maidossa ksantiinioksidaasin vuoksi (30 %:n hajoaminen 30 minuutissa) (ks. ”Biotransformaatio”). Atsatiopriini on otettava vähintään tunti ennen ateriala tai maidon juomista tai vähintään kaksi tuntia aterian tai maidon juomisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin plasmapitoisuuksien ja atsatiopriinin hoitotehon tai toksisuuden välillä ei ole korrelaatiota.

Jakautuminen

Atsatiopriini jakautuu nopeasti elimistöön. Atsatiopriinin vakaan tilan jakautumistilavuutta (V_{dss}) ei tunneta. 6-MP:n keskimääräinen (\pm SD) ilmeinen V_{dss} on $0,9 (\pm 0,8)$ l/kg, joskin tämä arvo on todennäköisesti liian pieni, sillä 6-MP metaboloituu koko elimistössä eikä ainoastaan maksassa. Noin 30 prosenttia atsatiopriinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Atsatiopriini ja sen metaboliitit kulkevat keskushermoston läpi. 6-MP:n pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on pieni tai vähäinen laskimonsisäisen tai oraalisen käytön jälkeen.

Biotransformaatio

Glutathioni-S-transferaasit metaboloivat atsatiopriinin nopeasti *in vivo* metaboliiteiksi 6-MP ja 1-metyyli-4-nitro-5-tioimidatsoli. 6-MP kulkeutuu solukalvojen läpi nopeasti ja metaboloituu laajasti useissa monivaiheisissa aineenvaihduntaprosesseissa aktiiviseksi ja epäaktiiviseksi metaboliiteiksi ilman minkään tietyn entsyymin pääasiallista aktiivisuutta. Monimutkaisen aineenvaihdunnan vuoksi kaikkia tehon puutetta ja/tai luuydinlammaa koskevia tapauksia ei voida selittää yhtä entsyymiä estävällä vaikutuksella. 6-MP:n ja sen metaboliittien aineenvaihdunnasta pääasiassa vastaavat entsyymit ovat polymorfinen entsyymi tiopuriini-metyylitransferaasi (TPMT) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), ksantiinioksidaasi (ks. kohdat 4.5 ja 5.2), inosiinimonofosfaatti-dehydrogenaasi (IMPDH) (ks. kohta 4.5) ja hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasi (HGPRT). Muita aktiivisten ja epäaktiivisten metaboliittien muodostumiseen liittyviä entsyymejä ovat guanosiinimonofosfaattisyntetaasi (GMPS, joka muodostaa tioguaaniinin nukleotideja) ja inosiinitrifosfaattipyrofosfataasi (ITPaasi). Myös aldehydioksidaasi metaboloii atsatiopriinia, todennäköisesti aktiiviseksi 8-hydroksi-atsatiopriiniksi. Muissa aineenvaihduntaprosesseissa muodostuu myös erilaisia epäaktiivisia metaboliitteja.

On viitteitä siitä, että polymorfia atsatiopriinin aineenvaihduntaan liittyviä entsyymijärjestelmiä koodaavissa geeneissä saattaa ennustaa atsatiopriinihoidon aiheuttamia haittavaikutuksia.

Tiopuriinimetyylitransferaasi (TPMT)

TPMT-aktiivisuus on käänteisessä suhteessa veren punasolujen 6-merkaptopuriiniperäiseen tioguaaniininukleotidipitoisuuteen siten, että kun tioguaaniininukleotidipitoisuus on suuri, valkosolujen ja neutrofiilien määrä vähenee enemmän. Sytotoksiset tioguaaniinin nukleotidien pitoisuudet saattavat nousta hyvin suuriksi potilailla, joilla on TPMT:n puutos.

Potilaan alleellinen malli voidaan määrittää genotyypitestauksella. Tällä hetkellä kolme alleelia (TPMT*2, TPMT*3A ja TPMT*3C) kattavat 95 prosenttia ihmisistä, joilla TPMT:n aktiivisuus on heikentynyt.

Noin 0,3 prosentilla (1:300) potilaista on kaksi TPMT:n geenin toimimatonta alleelia (homotsygoottisesti puutteellinen) ja sen vuoksi vähäinen entsyymiaktiivisuus tai ei lainkaan havaittavaa entsyymiaktiivisuutta. Noin 10 prosentilla potilaista on yksi TPMT:n toimimaton alleelli (heterotsygoottinen), mistä seuraa TPMT:n vähäinen tai kohtalainen aktiivisuus, kun taas 90 prosentilla ihmisistä on normaali TPMT:n aktiivisuus ja kaksi toimivaa alleellia. Noin kahta prosenttia vastaavassa ryhmässä seurauksena voi olla erittäin suuri TPMT:n aktiivisuus. Fenotyypitestauksella määritetään tiopuriinin nukleotidit tai TPMT:n aktiivisuus punasoluissa. Niistä voidaan saada myös muuta tietoa (ks. kohta 4.4).

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on 3–5 tuntia. Kun 100 mg ³⁵S-atsatiopriinia annetaan suun kautta, 50 prosenttia radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa ja 12 prosenttia ulosteeseen 48 tunnin kuluessa. Pääkomponentti virtsassa oli epäaktiivinen hapettunut metaboliitti tiourea. Alle 2 prosenttia erittyi virtsaan atsatiopriinin tai 6-MP:n muodossa. Terveillä ihmisillä atsatiopriini eliminoituu nopeasti. Kokonaispuhdistuma on yli 3 l/min. Atsatiopriinin renaalisesta eliminaatiosta tai

puoliintumisajasta ei ole saatavissa tietoa. 6-MP:n munuaispuhdistuma on 191 ml/min/m² ja puoliintumisaika 0,9 tuntia.

6-merkaptopuriinia on havaittu atsatiopriinihoitoa saaneiden naisten terni- ja rintamaidossa (6-merkaptopuriini erittyy rintamaitoon pitoisuuksina 3,4–18 ng/ml).

Erityispotilasryhmät

Vanhukset

Erityisesti vanhuksia koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 4.2).

Ylipainoiset lapset

Yhdysvalloissa tehdyissä kliinisissä kokeissa 18 lasta, joiden ikä oli 3–14 vuotta, jaettiin tasaisesti kahteen ryhmään. Ratkaiseva tekijä oli se, oliko painon suhde pituuteen 75 prosenttipisteen ylä- vai alapuolella. Jokainen lapsi sai ylläpitohoitoa 6-MP:llä, ja annos laskettiin kehon pinta-alan perusteella. 6-MP:n keskimääräinen AUC-arvo (0–∞) ryhmässä, joka oli 75. prosenttipisteen yläpuolella, oli 2,4 kertaa pienempi kuin 75. prosenttipisteen alapuolella olevassa ryhmässä.

Siksi tietyissä olosuhteissa ylipainoisille lapsille annettavien atsatiopriiniannosten on oltava annosalueen yläpäässä ja hoitovastetta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Atsatiopriinia koskevissa tutkimuksissa ei havaittu eroa 6-MP:n farmakokinetiikassa virtsamyrkytyspotilailla ja munuaissirrepotilailla. Koska atsatiopriinin aktiivisista metaboliiteista ei ole paljon tietoa munuaisten vajaatoiminnan osalta, on harkittava annoksen pienentämistä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Hemodialyysi poistaa atsatiopriinia ja/tai sen metaboliitteja. Noin 45 prosenttia radioaktiivisista metaboliiteista poistuu 8 tuntia kestävässä dialyysin aikana.

Maksan vajaatoiminta

Atsatiopriinin aineenvaihdunta muuttuu, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Muuntuminen aktiivisiksi metaboliiteiksi rajoittuu. Metaboliittien eliminaatio kuitenkin vähenee (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Atsatiopriinia koskeva tutkimus tehtiin ryhmällä munuaissirrepotilaita. Potilaat jaettiin kolmeen ryhmään: potilaisiin, joilla ei ollut maksasairautta, potilaisiin, joilla oli maksan toimintahäiriö (mutta ei kirroosia), ja potilaisiin, joilla oli maksan toimintahäiriö ja kirroosi. Tutkimus osoitti, että verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut maksasairautta, 6-merkaptopuriinin pitoisuus oli 1,6 kertaa suurempi potilailla, joilla oli maksan toimintahäiriö (mutta ei kirroosia), ja kuusi kertaa suurempi potilailla, joilla oli maksan toimintahäiriö ja kirroosi. Siksi annoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymismyrkyllisyys

Alkiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa atsatiopriini osoittautui teratogeeniseksi tai alkiolle letaaliksi eri eläinlajeilla. Kaneilla annos 5–15 mg/kg/vrk johti luuston poikkeavuuksiin. Hiirillä ja rotilla annokset 1–2 mg/kg/vrk olivat letaaleja alkiolle.

Mutageenisuus

Atsatiopriini oli mutageeninen useissa *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuusmäärittelyissä.

Karsinogeenisuus

Atsatiopriinin pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hiirille ja rotille annettavat annokset olivat enintään kaksi kertaa suurempia kuin ihmisten terapeuttinen annos, ja pienempiä annoksia annettiin immuunipuutteisille hiirille. Tutkimuksessa havaittiin lymfosarkoomien (hiirillä) sekä levyepiteelikasvainten ja karsinoomien (rotilla) määrän kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti (E211)
Sukraloosi (E955)
Banaanimakuaine
Sitruunahappomonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium
Ksantaanikumi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta
Avaamisen jälkeen: 12 viikkoa

6.4 Säilytys

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna (ks. kohta 6.6).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kullanruskea tyyppin III lasipullo, jossa on turvasuljin (HDPE ja paisutettu polyeteenitiiviste) ja joka sisältää 200 ml oraalisuspensiota.

Pakkaus sisältää yhden pullon, HDPE-pullosovittimen, 3 ml:n polyeteeniruiskun, jossa on punainen mäntä (mittaviivat 0,1 ml:n välein), ja 12 ml:n polyeteeniruiskun, jossa on valkoinen mäntä (mittaviivat 0,25 ml:n välein), suun kautta tapahtuvaa annostelua varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokaisen Jayempia käsittelevän henkilön on pestävä kädet ennen annoksen antamista ja sen jälkeen. Vanhempien ja potilasta hoitavien henkilöiden on käytettävä kertakäyttökäsineitä Jayempia käsitellessään, jotta altistumisriski pienenee.

Valmisteen joutumista iholle tai limakalvolle on vältettävä. Jos Jayempia joutuu iholle tai limakalvolle, se on pestävä välittömästi ja huolellisesti pois saippualla ja vedellä. Roiskeet on pyyhittävä pois välittömästi.

Raskaana olevien, raskautta suunnittelevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä Jayempia.

Vanhempia, potilaita hoitavia henkilöitä ja potilaita on neuvottava säilyttämään Jayempi poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä, mieluiten lukittavassa kaapissa. Tahaton nieleminen saattaa olla hengenvaarallista lapsille.

Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna, jotta lääkevalmiste pysyy suojattuna ja tahattomien roiskeiden riski voidaan ehkäistä.

Pulloa on ravistettava, jotta oraalisuspensio sekoittuu hyvin.

Hävittäminen

Jayempi on sytotoksinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1557/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. kesäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jayempi 10 mg/ml oraalisuspensio
atsatiopriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra suspensiota sisältää 10 mg atsatiopriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumbentsoaattia (E211). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio

Yksi pullo

Yksi pullosovitin

Yksi 3 ml:n annosteluruisku (punainen mäntä)

Yksi 12 ml:n annosteluruisku (valkoinen mäntä)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota lääkärin ohjeen mukaan pakkauksessa toimitetuilla annosteluruiskuilla.

Ravista pulloa ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Hävitettävä 12 viikon kuluttua avaamisesta.

Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1557/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jayempi

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jayempi 10 mg/ml oraalisuspensio
atsatiopriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra suspensiota sisältää 10 mg atsatiopriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: natriumbentsoaattia (E211). Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio
200 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Ota lääkarin ohjeen mukaan pakkauksessa toimitetuilla annosteluruiskuilla.
Ravista pulloa ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti: käsittele varoen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitettävä 12 viikon kuluttua avaamisesta.
Avaamispäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1557/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Jayempi 10 mg/ml oraalisuspensio atsatiopriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jayempi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jayempia
3. Miten Jayempia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jayempin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jayempi on ja mihin sitä käytetään

Jayempi 10 mg/ml oraalisuspension vaikuttava aine on atsatiopriini. Se kuuluu ns. immunosuppressanttien eli immuunialpaajien lääkeryhmään.

Nämä lääkkeet vähentävät immuunijärjestelmän (kehon luontaisen puolustusjärjestelmän) aktiivisuutta.

Jayempia käytetään seuraaviin tarkoituksiin:

- Elinsiirteen hylkimisen ehkäiseminen. Tähän tarkoitukseen Jayempia käytetään yhdessä muiden immuunialpaajien kanssa.
- Tiettyjen pitkäaikaisten sairauksien hoito, joissa immuunijärjestelmä reagoi potilaan omaa elimistöä vastaan. Jayempia käytetään yleensä yhdessä steroidien tai muiden tulehduslääkkeiden kanssa. Tällaisia sairauksia ovat:
 - vaikea nivelreuma tai krooninen moniniveltulehdus, joita ei saada hallintaan muilla lääkkeillä
 - krooniset tulehdukselliset suolistosairaudet (kuten Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus)
 - krooninen hepatiitti (autoimmuunihepatiitti), maksasairaus
 - systeeminen lupus erythematosus (sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää eri elimiä vastaan)
 - dermatomyosiitti (paheneva lihastulehdus ja ihottuma)
 - valtimoiden kyhmytulehdus (verisuonten tulehdus)
 - tavallinen pemfigus ja rakkulainen pemfigoidi (ihon rakkulatauteja)
 - Behçetin tauti (uusiutuva tulehdus erityisesti silmissä sekä suun ja sukupuolielinten limakalvoilla)
 - refraktaarinen autoimmuunihemolyyttinen anemia (verisairaus, jossa punasoluja tuhoutuu)
 - krooninen refraktaarinen idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ihonalainen verenvuoto, joka johtuu verihiihtaleiden vaurioitumisesta ja niiden määrän vähenemisestä)
- Relapsoivan MS-taudin hoito.
- Yleistyneen myasthenia gravisin (sairaus, joka vaikuttaa hermoihin ja aiheuttaa lihasheikkoutta) hoito. Joissakin tapauksissa Jayempia annetaan yhdessä steroidin kanssa hoidon alussa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jayempia

Älä käytä Jayempia

- jos olet **allerginen** atsatiopriinille, toiselle lääkkeelle nimeltä merkaptopuriini tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät
- jos olet äskettäin saanut eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen, kuten tuberkuloosi-, vesirokko-, MPR- tai keltakuumerokotteen

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Jayempia,

- jos sinulla on vakava infektio
- jos sinulla on vakava maksasairaus
- jos sinulla on luuytimen tai haiman sairaus
- jos sinulla on sairaus nimeltä Lesch-Nyhanin oireyhtymä (perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin puute)
- jos sinulla on sairaus, jossa elimistö tuottaa liian vähän entsyymiä nimeltä tiopuriini-metyylitransferaasi (TPMT)
- jos käytät tulehduksellisen suolistosairauden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten mesalatsiinia, olsalatsiinia tai sulfasalatsiinia
- jos käytät lääkkeitä, jotka vaikuttavat luuytimen toimintaan (verisolujen tuotantoon), kuten penisillamiinia ja solunsalpaajia.

Jos huomaat selittämättömiä mustelmia tai verenvuotoa hoidon aikana tai sinulla on infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.

Infektiot

Jayempi-hoito lisää infektoriskiä, ja infektiot voivat muuttua vakavammiksi (ks. myös kohta 4). Koska vesirokko (jota aiheuttaa varicella-zostervirus) voi olla vakava Jayempi-hoidon aikana, on suositeltava välttää kontaktia ihmisiin, joilla on vesirokko tai vyöruusu.

Kerro lääkärille, jos olet tekemisessä vesirokkoa tai vyöruusua sairastavan ihmisen kanssa.

Lääkäri päättää, tarvitsetko viruslääkitystä ja pitääkö Jayempi-hoito lopettaa.

Verikokeet

Verisolujen määrä on tarkistettava verikokeilla vähintään kerran viikossa kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana. Verikokeita voidaan tarvita tätä useammin seuraavissa tapauksissa:

- käytettävät Jayempi-annokset ovat suuria
- vanhuksilla
- potilaalla on munuais- tai maksasairaus.

Kahdeksan viikon jälkeen verisolujen määrä on tarkastettava kerran kuussa tai vähintään kolmen kuukauden välein.

NUDT15-geenin mutaatio

Jos sinulla on perinnöllinen NUDT15-geenin (geeni, joka hajottaa atsatiopriinia elimistössä) mutaatio, sinulla on suurentunut infektioiden ja hiustenlähdön riski. Tällöin lääkäri saattaa pienentää annosta.

Lääkäri saattaa myös ehdottaa testiä, jolla selvitetään, miten hyvin elimistösi pystyy hajottamaan tätä lääkettä. Lääkäri voi muuttaa annosta näiden testien jälkeen.

Jayempi-hoito voi suurentaa seuraavia riskejä:

- Vakava sairaus nimeltä makrofagiaktivaatio-oireyhtymä, jossa valkosolut aktivoituvat liiallisesti tulehduksen vuoksi. Sitä esiintyy yleensä henkilöillä, joilla on tiettyntyyppisiä niveltulehduksia.
- Kasvainten kehittyminen erityisesti, jos saat immunosuppressiohoitoa pitkäaikaisesti tai suurina annoksina.
- Syöpä, kuten ihosyöpä, joka johtuu auringolle altistumisesta. Siksi on vältettävä liiallista altistumista auringonvalolle ja UV-valolle, käytettävä suojaavaa vaatekangasta ja aurinkorasvaa (suojakerroin SPF vähintään 30).
- Lymfoproliferatiiviset sairaudet (joissa elimistö tuottaa kontrolloimattomasti imusolutyyppejä valkosoluja).
- Jos hoitoon kuuluu useita immuunisalpaajia (mukaan lukien tiopuriineja, kuten atsatiopriinia), sairaus voi johtaa kuolemaan.
- Imukudostietojärjestelmän virusinfektiot (Epstein-Barrin viruksen aiheuttamat lymfoproliferatiiviset infektiot) varsinkin, jos useita immuunisalpaajia käytetään samanaikaisesti.

Muut lääkevalmisteet ja Jayempi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Jayempi voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Myös tietyt muut lääkkeet voivat muuttaa Jayemпин vaikutusta:

- **ribaviriini**, jolla hoidetaan virusinfektioita
- **allopurinoli, oksipurinoli tai tiopurinoli** tai muut ksantiinioksidaasin estäjät, kuten **febukostaatti** (käytetään lähinnä kihtin hoitoon)
- **mesalatsiini, olsalatsiini ja sulfasalatsiini** (näillä hoidetaan kroonisia tulehduksellisia suolistosairauksia, kuten Crohnin tautia)
- **antikoagulantit**, kuten **varfariini**
- **ACE:n estäjät** (kuten enalapriili, lisiinopriili, perindopriili ja ramipriili, joilla hoidetaan korkeaa verenpainetta ja sydämen vajaatoimintaa)
- **trimetopriimi yhdessä sulfametoksatsolin kanssa** (antibiootti)
- **simetidiini** (jolla hoidetaan maha-suolikanavan haavaumia)
- **indometasiini** (jolla hoidetaan nivelreumaa)
- **penisillamiini** (jolla hoidetaan lähinnä nivelreumaa)
- **solunsalpaajat** (joilla hoidetaan kasvaimia, esimerkiksi **metotreksaatti**)
- **Rokotus eläviä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella** Jayempi-hoidon aikana voi olla haitallista ja sitä on vältettävä.
- **Atrakuuri tai suksametonikloridi**, joita käytetään lihasrelaksanteina leikkauksissa.
- **infliksiimabi** (jolla hoidetaan tulehduksia, kuten nivelreumaa, haavaista paksusuolitulehdusta, Crohnin tautia ja psoriaasia).

Kerro lääkärille ennen leikkausta, että otat atsatiopriinia, sillä anestesian aikana käytettävillä lihasrelaksanteilla voi olla yhteisvaikutuksia atsatiopriinin kanssa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jayempia käyttävät naiset tai Jayempia käyttävien miesten naispuoliset kumppanit eivät saa tulla raskaaksi hoidon aikana eikä kuuteen kuukauteen hoidon jälkeen. Jayempia käyttävien miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen. Kohdunsisäiset ehkäisimet eivät sovellu ehkäisymenetelmäksi naisille, jotka ottavat Jayempia (tai naisille, joiden miespuolinen kumppani ottaa Jayempia).

Jos suunnittelet raskautta, keskustele lääkärin kanssa.

Jos olet raskaana, ota Jayempia ainoastaan siinä tapauksessa, että lääkäri kehottaa tekemään niin. **Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kerro asiasta heti lääkärille.**

Verisolujen määrien muutoksia voi ilmetä vastasyntyneillä, joiden äidit saavat atsatiopriinia raskauden aikana. Verisolujen määrät on suositeltavaa tarkastaa säännöllisesti raskauden aikana.

Älä imetä Jayempi-hoidon aikana. Pieniä määriä lääkettä voi kulkeutua rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä koneita, jos sinulla on oireita tai jos sinua huimaa tämän lääkkeen käytön aikana.

Jayempi sisältää natriumbentsoaattia (E211)

Yksi millilitra tätä lääkettä sisältää 1,5 mg natriumbentsoaattia (E211). Natriumbentsoaatti voi lisätä (enintään 4 viikkoa vanhan) vastasyntyneen (ihon ja silmien) keltaisuutta.

Jayempi sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Jayempia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos

Jayempi-annokseen vaikuttavat painosi, hoidettava sairaus, sairauden hoitotasapaino ja yleinen terveydentilasi. Lääkäri selvittää sinulle sopivan annoksen ja voi säätää annosta hoidon aikana. Lääkäri kertoo, miten kauan lääkettä otetaan.

Siirretyn elimen hyljinnän ehkäisyssä tavanomainen aloitusannos on 5 mg/kg päivässä. Annosta pienennetään muutaman viikon tai kuukauden päästä tasolle 1–4 mg/kg päivässä. Muiden sairauksien hoidossa annos on tavallisesti 1–3 mg/kg päivässä.

Munuais- tai maksasairaus

Annosta pienennetään, jos sinulla on munuais- tai maksasairaus.

Käyttö lapsilla

Annostus lapsilla ja nuorilla on sama kuin aikuisilla.

Atsatiopriinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole vielä määritetty kroonisen niveltulehduksen (lastenreuman) ja MS-taudin hoidossa. Siksi Jayempin käyttöä ei suositella näiden sairauksien hoitoon lapsilla.

Käyttö vanhuksilla

Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

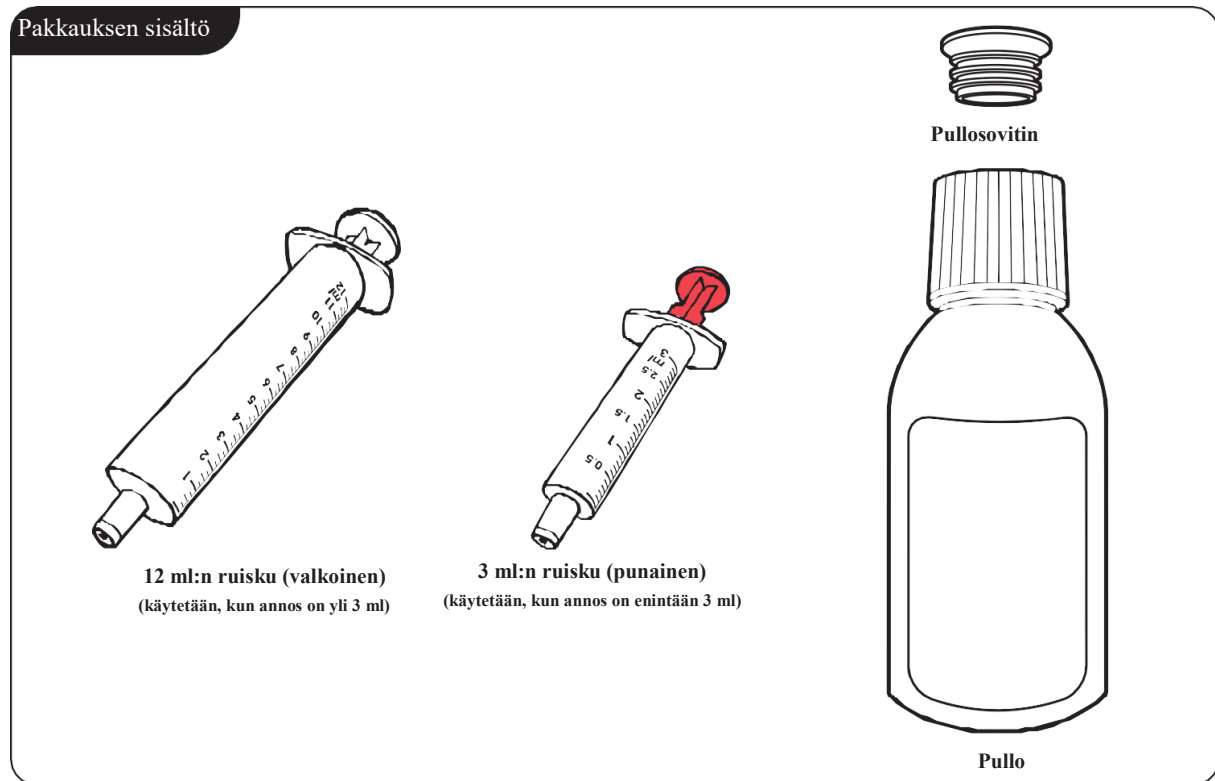
Jayempi ruuan ja juoman kanssa

Jayempi otetaan vähintään tunti ennen aterialta tai maidon juomista tai vähintään kaksi tuntia aterian tai maidon juomisen jälkeen. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Juo vettä aina Jayempi-annoksen ottamisen jälkeen. Näin varmistat, että koko lääkeannos pääsee ruoansulatusjärjestelmään.

Käsittely

Pakkaus sisältää 200 ml:n lääkepullon, korkin, pullosovittimen ja kaksi annosteluruiskua (punainen 3 ml:n ruisku ja valkoinen 12 ml:n ruisku). Ota lääkevalmiste aina pakkauksen mukana toimitetuilla ruiskuilla.



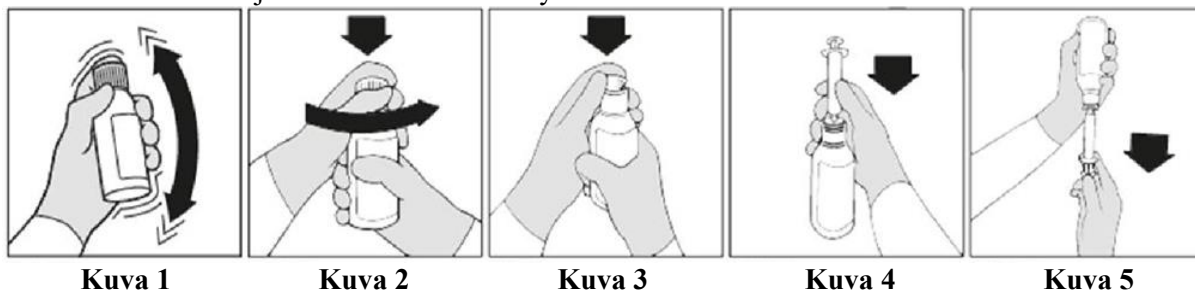
- Pienempään 3 ml:n oraaliruiskuun (punainen mäntä) on merkitty tilavuudet 0,5–3 ml 0,1 ml:n tarkkuudella. Sillä mitataan enintään 30 mg:n annokset 1 mg:n (0,1 ml:n) tarkkuudella. Esimerkkejä:
 - Jos määrätty annos on 14 mg, käytä 3 ml:n ruiskua ja vedä ruiskuun 1,4 ml lääkettä.
 - Jos määrätty annos on 26 mg, käytä 3 ml:n ruiskua ja vedä ruiskuun 2,6 ml lääkettä.
- Suurempaan 12 ml:n oraaliruiskuun (valkoinen mäntä) on merkitty tilavuudet 1–12 ml 0,25 ml:n tarkkuudella. Sillä mitataan yli 30 mg:n annokset 2,5 mg:n (0,25 ml:n) tarkkuudella. Esimerkkejä:
 - Jos määrätty annos on 32 mg, käytä 12 ml:n ruiskua ja vedä ruiskuun 3,25 ml lääkettä.
 - Jos määrätty annos on 54 mg, käytä 12 ml:n ruiskua ja vedä ruiskuun 5,5 ml lääkettä.
 - Jos määrätty annos on 140 mg, käytä 12 ml:n ruiskua ja vedä ruiskuun ensin 12,0 ml lääkettä ja sitten 2,0 ml lääkettä (yhteensä 14 ml).

Oikean annosteluruiskun käyttö on tärkeää. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mitä ruiskua kuuluu käyttää. Siihen vaikuttaa lääkärin määräämä annos.

Pese kädet aina ennen kuin otat lääkettä tai annat sitä lapselle tai jollekulle muulle. Pese kädet myös sen jälkeen. Pyyhi roiskeet välittömästi. Kertakäyttökäsineitä on käytettävä Jayempia käsitellessä, jotta altistumisriski pienenee.

Jos Jayempia joutuu iholle, silmiin tai nenään, pese alue heti huolellisesti saippualla ja vedellä.

Noudata seuraavia ohjeita lääkevalmistetta käyttäessäsi:



1. Pue kertokäyttökäsineet ennen Jayempin käsittelyä.
2. Ravista pulloa, jotta lääke sekoittuu hyvin (**kuva 1**).
3. Avaa pullon korkki (**kuva 2**) ja paina sovitin tukevasti pullon päälle. Jätä se paikalleen seuraavia annoksia varten (**kuva 3**).
4. Työnnä annosteluruiskun kärki sovittimessa olevaan reikään (kuva 4). Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mitä ruiskua kuuluu käyttää.
5. Käännä pullo ylösalaisin (**kuva 5**).
6. Vedä ruiskun mäntää taaksepäin niin, että lääkettä vedetään pullosta ruiskuun. Vedä mäntää siihen kohtaan asteikossa, joka vastaa määrättyä annosta (**kuva 5**). Jos et ole varma, kuinka paljon lääkettä pitää vetää ruiskuun, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
7. Käännä pullo takaisin oikeinpäin. Pidä kiinni ruiskun rungosta äläkä männästä ja irrota ruisku varovasti sovittimesta.
8. Aseta ruiskun kärki varovasti suuhusi ja posken sisäpintaan.
9. Työnnä mäntä hitaasti ja varovasti alas, jotta lääke tulee hitaasti ruiskusta ulos posken sisäpintaan, ja niele lääke. ÄLÄ paina mäntää väkisin. Tukehtumisen välttämiseksi älä ruiskuta lääkevalmistetta suun takaosaan tai kurkkuun.
10. Ota ruisku ulos suusta.
11. Niele oraaliosuspensioannos ja juo sen jälkeen vähän vettä, jotta lääkettä ei jää suuhun.
12. Sulje pullon korkki. Sovittimen voi jättää paikalleen. Varmista, että korkki on tiiviisti suljettu.
13. Pese ruisku kylmällä tai lämpimällä vesijohtovedellä ja huuhtelee hyvin. Pidä ruiskua veden alla ja liikuta mäntää muutaman kerran ylös ja alas, jotta ruiskun sisäosa puhdistuu. Anna ruiskun kuivua kokonaan, ennen kuin otat sillä seuraavan annoksen. Säilytä ruiskua puhtaassa paikassa yhdessä lääkkeen kanssa.

Toista edellä kuvatut vaiheet aina, kun otat annoksen lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan.

Jos otat enemmän Jayempia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Jayempia kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai hakeudu välittömästi sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Yliannoksen todennäköisin seuraus on luuydinlama, joka on pahimmillaan 9–14 vuorokauden kuluttua annoksen ottamisesta.

Luuydinlama vähentää verisolujen määriä. Se voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa vaarallisia infektiota tai muita vakavia vaikutuksia. Luuydinlaman oireita voivat olla väsymys, haavaumat suussa ja kurkussa, kuume ja infektio sekä selittämättömät mustelmat ja verenvuoto.

Jos unohdat ottaa Jayempia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava annos tavalliseen tapaan.

Jos unohdat useamman kuin yhden annoksen, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos lopetat Jayempin oton

Jayempi-hoito on aina annettava lääkärin tiiviissä seurannassa. Kerro lääkärille, jos haluat keskeyttää tai lopettaa hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Jayempin käyttö ja kerro heti lääkärille tai hakeudu sairaalaan, jos saat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- Allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla: yleinen väsymys, huimaus, pahoinvointi, oksentelu tai ripuli, kuume, vapina tai vilunpuistatukset, ihon punoitus, ihokyhmyt tai ihottuma, lihas- tai nivelkipu, virtsan värin muutokset (munuaisongelmat), sekavuus, huimaus tai heikotus (johtuu matalasta verenpaineesta).

Kerro heti lääkärille tai hakeudu sairaalaan, jos saat seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- kuume tai infektio-oireet, kuten päänsärky ja kehon kolotus, yskä tai hengitysvaikeudet (kuten rintakehän infektiossa)
- olet tekemisissä vesirokkoa tai vyöruusua sairastavan ihmisen kanssa
- huomaat jonkin seuraavista oireista: musta uloste, veri ulosteessa, vatsakipu tai ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus
- saat helposti mustelmia tai huomaat epätavallista verenvuotoa
- olet äärimmäisen väsynyt
- huomaat kyhmyjä jossakin kehon osassa
- huomaat ihomuutoksia, kuten rakkuloita tai ihon hilseilyä
- terveydentilasi heikkenee äkkiä.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (saattaa aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- Luuytimen toiminnan heikkeneminen, mikä voi aiheuttaa huonovointisuutta tai näkyä verikokeissa.
Luuytimen toiminta palautuu yleensä normaaliksi, kun annosta säädetään. Luuytimen epänormaalin toiminnan merkkejä voivat olla: lisääntynyt infektioalttius, haavaumat suussa ja kurkussa, lisääntynyt verenvuoto, väsymys sekä heikko psyykinen ja fyysinen suorituskyky.
- Valkosolujen vähyys verikokeissa (leukopenia), mikä voi aiheuttaa infektion.
- Infektiot siirteen saajilla, jotka käyttävät Jayempia yhdessä muiden immuunisalpaajien kanssa.

Yleiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle kymmenestä)

- Verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia), jolloin voi saada helposti mustelmia tai vuotaa verta.
- Pahoinvointi, johon saattaa toisinaan liittyä oksentelu.

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

- Punasolujen vähyys (anemia), mikä voi aiheuttaa väsymystä, päänsärkyä, hengästymistä liikkeessa, huimausta ja kalpeutta
- haimatulehdus erityisesti siirteen saajilla ja potilailla, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus
- infektiot potilailla, jotka eivät ole saaneet muita immuunisalpaajia yhdessä atsatiopriinin kanssa

- yliherkkyysreaktiot. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita
- maksaongelmat, jotka voivat aiheuttaa ulosteen vaaleutta, virtsan tummuutta, kutinaa sekä ihon ja silmien keltaisuutta
- sappinesteen kongestio
- maksan toimintaan liittyvien arvojen heikkeneminen.

Maksavauriot ja sappinesteen kongestio ovat annossidonnaisia. Ne vähenevät yleensä, kun hoito keskeytetään.

Harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle tuhannesta)

- Erilaiset syövät, kuten veri-, imusolmuke- ja ihosyöpä (pahanlaatuiset verenkiertojärjestelmän sairaudet, kuten akuutit myelooiset leukemiat ja myelodysplasiat, jotka ovat tyypillisiä immuunijärjestelmän heikkenemiselle).
- Luuytimen vajaatoiminta, joka aiheuttaa tiettyjen valko- tai punasolujen vähyyttä (agranulosytoosi, aplastinen anemia), kaikkien verisolujen vähyyttä (pansytopenia), epänormaalien, epätavallisen suurten epäkypsien punasolujen runsautta (megaloblastianemia) ja pienten punasolujen runsautta.
Vaikka verisolujen määrän muutoksia esiintyy tavallisesti hoidon alussa, niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana. Siksi verisolujen määrän säännöllinen tarkastaminen on suositeltavaa, vaikka potilaan tila olisi vakaa pitkäaikaisessa hoidossa.
- Vaikea maksavaurio, joka voi olla hengenvaarallinen erityisesti siirrepotilailla, joiden hoito kestää pitkään.
Joissakin tapauksissa Jayempi-hoidon keskeyttäminen voi lievittää oireita.
- Hiustenlähtö. Tilanne paranee usein, vaikka atsatiopriinihoitoa jatketaan. Hiustenlähdön ja atsatiopriinin käytön välinen yhteys ei ole selkeä.

Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

- Punasolujen lisääntyneestä hajoamisesta johtuva anemia (hemolyyttinen anemia).
- Vakavat ihoreaktiot, joihin liittyy rakkuloita ja ihon irtoamista erityisesti raajoissa, suussa, silmissä ja sukupuolielinten alueella sekä heikko yleisvointi ja kuume (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
Erilaisia reaktioita, jotka saattavat olla allergista alkuperää, on ilmoitettu. Yliherkkyysreaktion oireita voivat olla huonovointisuus, huimaus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, vilunpuistatukset, ihottuma, verisuonitulehdus, lihas- ja nivelkipu, verenpaineen lasku, munuais- ja maksaongelmat sekä sappitietukos. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita.
- Keuhkokuume paranee, kun Jayempi-hoito lopetetaan.
- Vaikeat paksusuolen tulehdussairaudet (paksusuolitulehdus ja umpipussitulehdus) ja suolen puhkeaminen siirrepotilailla.
- Vaikea ripuli tulehduksellista suolistosairautta sairastavilla potilailla.
- Maha-suolikanavan häiriöt, jotka aiheuttavat ripulia, mahakipua, ummetusta, pahoinvointia ja oksentelua.
- Tietyntyypinen lymfooma (hepatospleeninen T-solulymfooma).
- JC-viruksen aiheuttama aivojen valkean aineen sairaus (PML).

Jos sinulla on pahoinvointia ja oksennat toisinaan, lääkäri voi pyytää, että otat Jayempia aterian jälkeen. Se voi auttaa lievittämään näitä oireita. Kerro lääkärille, jos sinulla on vaikea ripuli tai pahoinvointia ja oksentelua.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Saatat saada ihottumaa (koholla olevia punaisia, vaaleanpunaisia tai violetteja paukamia, jotka ovat kosketusarkoja) erityisesti käsiivarsiin, käsiin, sormiin, kasvoihin ja kaulaan. Niihin saattaa

- myös liittyä kuumetta (Sweetin oireyhtymä, joka on toiselta nimeltään akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi).
- Herkkyys auringonvalolle, joka voi aiheuttaa ihon värimuutoksia tai ihottumaa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jayempin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Ei saa säilyttää yli 25 °C:n lämpötilassa.
- Pullo on pidettävä tiiviisti suljettuna, jotta valmiste ei pilaannu ja tahattomat roiskeet voidaan estää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jayempi sisältää

Vaikuttava aine on atsatiopriini. Yksi millilitra suspensiota sisältää 10 mg atsatiopriinia.

Muut aineet ovat natriumbentsoaatti (E211), sukraloosi (E955), banaanimakuaaine, sitruunahappomonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa ja karmelloosinatrium, ksantaanikumi ja puhdistettu vesi. Ks. kohta 2 "Jayempi sisältää natriumbentsoaattia" ja "Jayempi sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Jayempi on keltainen, viskoosinen oraalisuspensio. Se toimitetaan 200 ml:n lasipulloissa, joissa on turvasuljin. Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo, pullosovitin ja kaksi annosteluruiskua (ruisku, jossa on punainen mäntä ja 3 ml:n asteikko, ja ruisku, jossa on valkoinen mäntä ja 12 ml:n asteikko). Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, mitä ruiskua käytetään. Tämä riippuu määrätystä annoksesta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Määrätty annos mitataan millilitroina. Tätä varten pakkauksessa on kaksi oraaliruiskua: 3 ml (punainen mäntä) ja 12 ml (valkoinen mäntä). Punaisessa ruiskussa on mittaviivat 0,1 ml:n (1 mg:n) välein ja valkoisessa 0,25 ml:n (2,5 mg:n) välein.

Seuraavassa taulukossa on esitetty muunnokset annoksen painosta (mg) tilavuudeksi (ml) iän, painon ja annoksen mukaan, kun käytössä on kaksi oraaliruiskua.

Taulukko 1: Muunnokset annoksesta (mg) tilavuudeksi (ml), kun käytössä on kaksi oraaliruiskua

Ikä (vuotta)	Paino* (kg)	Annos†									
		1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg		4 mg/kg		5 mg/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 kuukausi	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 kuukautta	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 kuukautta	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 kuukautta	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 kuukautta	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 kuukautta	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

* Poikien 50. prosenttipiste on saatu WHO:n (0–10 vuotta) ja Ison-Britannian (11–18 vuotta) kasvukäyristä.

† Jos annos on enintään 30 mg, se vedetään 3 ml:n (punaiseen) oraaliruiskuun, jossa on mittaviivat 0,1 ml:n välein. Jos annos on yli 30 mg, se vedetään 12 ml:n (valkoiseen) oraaliruiskuun, jossa on mittaviivat 0,25 ml:n välein (taulukon varjostetut solut).

Terveydenhoidon ammattilaisen on neuvottava potilasta tai potilasta hoitavaa henkilöä oikean ruiskun valitsemisessa, jotta potilas saa oikean määrän lääkettä.