

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jayempi 10 mg/ml oral suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml av suspensjon inneholder 10 mg azatioprin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Suspensjonen inneholder 1,5 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Oral suspensjon

Gul, viskøs suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Jayempi er indisert i kombinasjon med andre immunsuppressive midler for profylakse mot transplantatavstøting hos pasienter som får allogene transplantasjon av nyre, lever, hjerte, lunge eller bukspyttkjertel. Azatioprin er indisert i immunsuppressive regimer som et supplement til immunsuppressive midler som danner bærebjelken i behandlingen (grunnleggende immunsuppresjon).

Jayempi brukes som en immunsuppressiv antimetabolitt enten alene eller, oftere, i kombinasjon med andre midler (vanligvis kortikosteroider) og/eller prosedyrer som påvirker immunresponsen.

Jayempi er indisert til pasienter som ikke tåler glukokortikosteroider, eller hvis den terapeutiske responsen er utilstrekkelig til tross for behandling med høye doser glukokortikosteroider, ved følgende sykdommer:

- alvorlig, aktiv revmatoid artritt (kronisk polyartritt) som ikke kan holdes under kontroll av mindre giftige stoffer (sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler – DMARD)
- autoimmun hepatitt
- systemisk lupus erythematosus
- dermatomyositt
- polyarteritis nodosa
- pemfigus vulgaris og bulløs pemfigoid
- Behçets sykdom
- refraktær autoimmun hemolytisk anemi, forårsaket av varme IgG-antistoffer
- kronisk refraktær idiopatisk trombocytopenisk purpura

Jayempi brukes til behandling av moderat alvorlige til alvorlige former for kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) hos pasienter der glukokortikosteroidbehandling er nødvendig, men der glukokortikosteroider ikke tolereres, eller hos pasienter der sykdommen ikke kan behandles med andre vanlige førstevalg.

Det er også indisert hos voksne pasienter ved refraktær multippel sklerose, hvis immunmodulatorisk behandling er indisert, men beta-interferonbehandling ikke er mulig, eller der det er oppnådd et stabilt forløp ved tidligere behandling med azatioprin.

Jayempi er indisert for behandling av generalisert myasthenia gravis. Avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen, bør Jayempi gis i kombinasjon med glukokortikosteroider på grunn av langsom virkning i begynnelsen av behandlingen, og glukokortikosteroiddosen bør reduseres gradvis etter flere måneders behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Jayempi bør initieres av en lege med erfaring i administrasjon og overvåking av immunsuppressive legemidler.

Dosering

Transplantasjon

Avhengig av det valgte immunsuppressive regimet, kan det gis en dose på opptil 5 mg/kg kroppsvekt/dag den første behandlingsdagen.

Vedlikeholdsdosen kan variere fra 1 – 4 mg/kg kroppsvekt/dag og må justeres i henhold til kliniske krav og hematologisk toleranse.

Azatioprinbehandling bør opprettholdes på ubestemt tid, selv om kun lave doser er nødvendige, på grunn av risikoen for avstøting av transplantat.

Multipel sklerose (kun voksne)

Vanlig dose for behandling av refraktære former for multipel sklerose er mellom 2 og 3 mg/kg kroppsvekt/dag.

Det kan være nødvendig med en behandlingsvarighet på mer enn 1 år før manifestasjon av effekt, og minst 2 år kan være nødvendig inntil sykdommen faktisk er under kontroll.

Myasthenia gravis

Den anbefalte dosen for behandling av myasthenia gravis er 2 mg/kg til 3 mg/kg kroppsvekt/dag.

Behandlingssuksess oppstår vanligvis tidligst 2 til 6 måneder etter behandlingsstart. Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad, bør Jayempi gis i kombinasjon med glukokortikosteroider ved starten av behandlingen på grunn av den langsomme oppstarten av effekten. Dosen av glukokortikosteroider kan reduseres gradvis over flere måneder.

Behandling med Jayempi bør fortsette i minst 2 til 3 år.

Kronisk aktiv autoimmun hepatitt

Startdosen er vanligvis mellom 1,0 og 1,5 mg/kg kroppsvekt/dag, og vedlikeholdsdosen er opptil 2 mg/kg kroppsvekt/dag.

Dose ved andre tilstander

Generelt er startdosen 1 til 3 mg/kg kroppsvekt/dag og bør justeres i henhold til klinisk respons (som kanskje ikke vises på uker eller måneder) og hematologisk toleranse.

Når terapeutisk respons vises, bør det vurderes å redusere vedlikeholdsdosen til det laveste nivået som er kompatibelt med vedlikehold av responsen. Hvis det ikke oppstår noen forbedring i pasientens tilstand innen 3 til 6 måneder, bør det vurderes å seponere legemidlet.

Påkrevd vedlikeholdsdose kan variere fra mindre enn 1 mg/kg/kroppsvekt/dag til 3 mg/kg/kroppsvekt/dag, avhengig av klinisk tilstand som behandles og individuell pasientrespons, inkludert hematologisk toleranse.

Hos pasienter med IBD bør det imidlertid vurderes en behandlingsvarighet på minst 12 måneder, og behandlingsrespons kan være gjenkjennelig klinisk først etter tre til fire måneder.

Interaksjoner med xantinoksidasehemmere

Ved samtidig bruk av xantinoksidasehemmere som allopurinol, oksipurinol og tiopurinol, bør dosen av azatioprin reduseres til en fjerdedel av den normale dosen, fordi allopurinol, oksipurinol og tiopurinol reduserer metabolismen av azatioprin (se pkt. 4.5).

Tabellen nedenfor viser dose (mg) til volum (ml)-konvertering ved ulike alder, vekt og doser, ved bruk av de to orale sprøytene.

Tabell 1: Dose (mg) til volum (ml)-konvertering ved bruk av de to orale sprøytene

Alder (År)	Vekt* (Kg)	Dose†									
		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 måned	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 måned	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 måned	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 måned	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 måned	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 måned	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. persentil for gutter hentet fra vekstkurver fra WHO (0 – 10 år) og Storbritannia (11 – 18 år)

†Doser mindre enn eller lik 30 mg som skal trekkes opp ved bruk av 3 ml (rød) oral sprøyte med graderinger på 0,1 ml (1 mg). Doser større enn 30 mg som skal trekkes opp med 12 ml (hvit) oral sprøyte med graderinger på 0,25 ml (2,5 mg) (skyggelagte celler).

Spesielle grupper

Pediatrik populasjon

Transplantasjon

Doseringen hos pediatrik populasjon er den samme som hos voksne.

Myasthenia gravis

Doseringen hos pediatrik populasjon er den samme som hos voksne.

Kronisk aktiv autoimmun hepatitt

Doseringen hos pediatrik populasjon er den samme som hos voksne.

Dose ved andre tilstander

Doseringen hos pediatrik populasjon er den samme som hos voksne.

Juvenil idiopatisk artritt

Sikkerhet og effekt av Jayempi hos barn i alderen 0 til 16 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Multippel sklerose

Det finnes ingen relevant bruk av Jayempi i den pediatriske populasjonen for indikasjonen multippel sklerose.

Overvektige barn

Barn som anses som overvektige kan trenge doser i den øvre enden av doseområdet. Derfor anbefales nøye overvåking av behandlingsrespons (se pkt. 5.2).

Eldre

Det anbefales å overvåke nyre- og leverfunksjonen og redusere dosen i tilfeller med nedsatt funksjon (se pkt. 4.2). Dosen som brukes skal være i nedre ende av normalområdet. For kontroll av blodtelling, se pkt 4.4.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon bør dosen reduseres til nedre ende av normalområdet (se pkt. 4.4).

Pasienter med TPMT-mangel

Pasienter som har arvelig manglende eller nedsatt tiopurin S-metyltransferase (TPMT)-aktivitet har økt risiko for alvorlig azatioprintoksisitet fra konvensjonelle doser med azatioprin og krever generelt betydelig dosereduksjon. Den optimale startdosen for pasienter med homozygot mangel er ikke fastslått (se pkt. 4.4 og 5.2).

De fleste pasienter med heterozygot TPMT-mangel tåler anbefalte azatioprin doser, men noen kan kreve dosereduksjon. Genotypiske og fenotypiske tester av TPMT er tilgjengelige (se pkt 4.4 og 5.2).

Pasienter med NUDT15-varianten

Pasienter med arvelig mutert NUDT15-gen har økt risiko for alvorlig azatioprintoksisitet (se pkt. 4.4). Disse pasientene trenger vanligvis dosereduksjon; spesielt de som er NUDT15-variant homozygote. Genotypisk testing av NUDT15-varianter kan vurderes før igangsetting av azatioprinbehandling. I alle fall er det nødvendig med nøye overvåking av blodtelling (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Jayempi er til oral bruk og suspensjonen skal ristes før hver dosering.

For å måle dosen i ml i henhold til foreskrevet dosering er to orale sprøyter inkludert i pakningen; 3 ml (med rødt stempel) og 12 ml (med hvitt stempel). De orale sprøytene er gradert i steg på henholdsvis 0,1 ml (1 mg) og 0,25 ml (2,5 mg).

Helsepersonell bør gi pasienten eller omsorgspersonen råd om hvilken sprøyte som skal brukes for å sikre at riktig volum administreres.

Hos voksne uten vanskeligheter med å svelge, kan faste orale formuleringer være mer passende og praktiske.

Jayempi skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter måltid eller melk.

Det bør drikkes vann etter hver dose for å sikre nøyaktig og konsistent dosetilførsel til magen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet azatioprin, 6-merkaptopurin (metabolitt av azatioprin) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.
- Enhver levende vaksine, spesielt BCG, kopper, gulfeber (se pkt 4.5)
- Amming (se pkt 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overvåking

Behandling med Jayempi ved eksisterende, alvorlige infeksjoner, ved alvorlig svikt i lever- og benmargsfunksjoner og ved pankreatitt, bør kun startes med en nøye analyse av fordel/risiko og forholdsreglene spesifisert nedenfor.

Det bør gis spesiell oppmerksomhet til overvåking av blodtellingen. Om nødvendig bør vedlikeholdsdosen reduseres så mye som mulig, forutsatt at det er klinisk respons.

Azatioprin skal kun foreskrives hvis pasienten kan overvåkes tilstrekkelig for hematologiske og hepatiske effekter gjennom hele behandlingsvarigheten.

I løpet av de første 8 ukene av behandlingen må det utføres en fullstendig blodtelling, inkludert blodplateantall, minst én gang i uken. Det bør kontrolleres oftere:

- dersom det brukes høye doser
- hos eldre pasienter
- dersom nyrefunksjonen er nedsatt. Hvis det oppstår hematologisk toksisitet, må dosen reduseres (se også pkt. 4.2 og 5.2)
- dersom leverfunksjonen er nedsatt. I dette tilfellet bør leverfunksjonen overvåkes regelmessig, og hvis det oppstår hepatisk eller hematologisk toksisitet, må dosen reduseres (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Spesielt kreves det spesiell overvåking av pasienter med nedsatt leverfunksjon når de bruker azatioprin, ettersom livstruende leverskader er rapportert (se pkt. 4.8). Dette er spesielt viktig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og azatioprin bør kun brukes etter en nøye analyse av nytte/risiko.

Azatioprin er levertoksisk, og regelmessige leverfunksjonstester bør derfor gjentas under behandlingen. Hyppigere tester anbefales hos pasienter med leversykdom og hos de som kan være under behandling med mulig hepatotoksisk bivirkning. Pasientene bør rådes til å avbryte azatioprin umiddelbart dersom det oppstår gulsott.

Hyppighet for blodtelling kan reduseres etter 8 uker og gjentas månedlig eller minst med intervaller på ikke mer enn 3 måneder (maksimalt kvartalsvis).

Ved første tegn på en unormal endring i blodtellingen, bør behandlingen avbrytes umiddelbart fordi reduksjon i antall leukocytter og blodplater kan fortsette etter avsluttet behandling.

Pasienter som får azatioprin må rådes til å informere legen sin umiddelbart om tegn på infeksjon, uventede blåmerker eller blødninger eller andre tegn på myelosuppresjon.

Myelosuppresjon er reversibel dersom azatioprin avbrytes umiddelbart.

Tiopurin metyltransferase (TPMT)

Omtrent 10 % av pasientene har redusert aktivitet av enzymet tiopurin metyltransferase (TPMT) som et resultat av genetisk polymorfisme. Spesielt hos homozygote individer svekkes nedbrytningen av azatioprin, så det er en høyere risiko for myelotoksiske effekter.

Denne effekten kan økes ved samtidig administrering med legemidler som hemmer enzymet TPMT, f.eks. olsalazin, mesalazin og sulfasalazin (se pkt. 4.5). Det er også rapportert om en mulig sammenheng mellom redusert TPMT-aktivitet og sekundær leukemi og myelodysplasi hos individuelle pasienter som fikk 6-merkaptopurin (den aktive metabolitten av azatioprin) i kombinasjon med annen cellegift (se pkt. 4.8).

Det anbefales å teste for TPMT-mangel før behandling, spesielt for azatioprinbehandling i høye doser samt med rask forverring av blodtelling.

Pasienter med NUDT15-varianten

Pasienter med arvelig mutert NUDT15-gen har økt risiko for alvorlig azatioprintoksisitet, som tidlig leukopeni og alopecia, med konvensjonelle doser tiopurinbehandling. De trenger vanligvis dosereduksjon, spesielt de som er homozygote bærere av NUDT15-varianter (se pkt. 4.2). Hyppigheten av NUDT15 c.415C>T har en etnisk variasjon på omtrent 10 % hos østasiatere, 4 % hos latinamerikanere, 0,2 % hos europeere og 0 % hos afrikanere. I alle fall er det nødvendig med nøye overvåking av blodtelling.

Lesch-Nyhans syndrom

Begrensede data indikerer at azatioprin ikke er effektivt hos pasienter med arvelig hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferasemangel (Lesch-Nyhans syndrom). Derfor bør ikke azatioprin brukes hos disse pasientene.

Infeksjon med varicella zoster-virus

Infeksjon med varicella zoster-virus (VZV; vannkopper og herpes zoster) kan bli alvorlig under administrering av immunsuppressiva (se pkt. 4.8).

Før administrering av immunsuppressive midler, bør forskriveren sjekke om pasienten har hatt VZV. Serologisk testing kan være nyttig for å bestemme tidligere eksponering.

Pasienter som ikke har noen eksponeringshistorie, bør unngå kontakt med personer med vannkopper eller herpes zoster. Hvis pasienten utsettes for VZV, må det utvises spesiell forsiktighet for å forhindre pasienter fra å utvikle vannkopper eller herpes zoster, og det kan vurderes passiv immunisering med varicella-zoster immunoglobulin (VZIG).

Hvis pasienten er smittet med VZV, bør passende tiltak iverksettes. Dette kan omfatte antiviral behandling, seponering av behandling med azatioprin og støttende behandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-viruset, er rapportert hos pasienter som får azatioprin sammen med andre immunsuppressive midler (se pkt. 4.8). Immunsuppressiv behandling bør holdes tilbake ved de første tegn eller symptomer som indikerer PML, og passende evaluering bør foretas for å fastslå en diagnose.

Mutagenisitet

Kromosomavvik er påvist hos både mannlige og kvinnelige pasienter behandlet med azatioprin. Det er vanskelig å vurdere azatioprins rolle i utviklingen av disse abnormitetene.

Kromosomavvik som forsvinner med tid, har blitt demonstrert i lymfocytter fra avkom av pasienter behandlet med azatioprin. Med unntak av ekstremt sjeldne tilfeller er det ikke observert noen åpenbare fysiske bevis for abnormitet hos avkom av pasienter behandlet med azatioprin.

Azatioprin og langbølget ultrafiolett (UV) lys har vist seg å ha en synergistisk klastogen effekt hos pasienter behandlet med azatioprin for en rekke lidelser.

Karsinogenisitet

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert azatioprin, har økt risiko for å utvikle lymfoproliferative lidelser og andre maligniteter, særlig hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorhalskreft *in situ* (se pkt. 4.8). Den økte risikoen ser ut til å være relatert til graden og varigheten av immunsuppresjon. Det er rapportert at seponering av immunsuppresjon kan gi delvis regresjon av lymfoproliferativ lidelse.

Et behandlingsregime som inneholder flere immunsuppressiva (inkludert tiopuriner) bør derfor brukes med forsiktighet, da dette kan føre til lymfoproliferative lidelser, noen med rapporterte dødsfall. En kombinasjon av flere immunsuppressiva gitt samtidig øker risikoen for Epstein-Barr-virus (EBV)-assosierte lymfoproliferative lidelser.

Det er rapporter om hepatosplenisk T-celle lymfom hos IBD-pasienter som bruker azatioprin samtidig med anti-TNF-legemidler.

Pasienter som får flere immunsuppressive midler kan stå i fare for overimmunsuppresjon. Derfor bør slik behandling opprettholdes på laveste effektive doseringsnivå.

Som for pasienter med høy risiko for å utvikle hudkreft, bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses, og pasienter bør bruke verneklær og bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor for å minimere risikoen for hudkreft og lysfølsomhet (se også pkt 4.8).

Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) er en kjent, livstruende lidelse som kan utvikle seg hos pasienter med autoimmune tilstander, spesielt med inflammatorisk tarmsykdom (IBD), og det er potensielt økt mottakelighet for å utvikle tilstanden ved bruk av azatioprin. Hvis MAS oppstår, eller mistenkes, bør evaluering og behandling startes så tidlig som mulig, og behandling med azatioprin bør avbrytes. Leger bør være oppmerksomme på symptomer på infeksjon som EBV og cytomegalovirus (CMV), da disse er kjente triggere for MAS.

Teratogenisitet/prevensjonsmidler

I prekliniske studier var azatioprin mutagent og teratogent (se pkt. 5.3). Siden det er motstridende funn om azatioprins teratogene potensial hos mennesker, må det gjøres prevensjonstiltak av både mannlige og kvinnelige pasienter i fertilalder under azatioprinbehandling i minst seks måneder etter avsluttet behandling med azatioprin. Dette gjelder også pasienter med nedsatt fruktbarhet på grunn av kronisk uremi, siden fruktbarhet vanligvis blir normal igjen etter transplantasjon. Azatioprin er rapportert å forstyrre effektiviteten av intrauterine prevensjonsinnretninger (spiral eller T-formet «kobberspiral»). Derfor anbefales det å bruke andre eller ekstra prevensjonsmidler (se også pkt. 4.6).

Nevromuskulære blokkere

Spesiell forsiktighet er nødvendig når azatioprin gis samtidig med nevromuskulære blokkere som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suksametonium (også kjent som suksinylkolin) (se pkt. 4.5). Anestesiologer bør sjekke om pasientene deres får azatioprin før operasjonen.

Vaksinasjon

Vaksinasjon med levende vaksiner kan forårsake infeksjoner hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Derfor anbefales det at pasienter ikke får noen levende vaksiner før minst 3 måneder etter avsluttet behandling med azatioprin (se pkt. 4.5).

Ribavirin

Samtidig bruk av ribavirin og azatioprin anbefales ikke. Ribavirin kan redusere effekten av azatioprin og øke toksisitetsnivåene av azatioprin (se pkt. 4.5).

Myelosuppressive midler

Dosen bør reduseres ved samtidig bruk av azatioprin og myelosuppressive midler.

Hjelpestoffer

Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 1,5 mg natriumbenzoat i hver 1 ml, noe som tilsvarer 300 mg/200 ml.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vaksiner

Den immunsuppressive aktiviteten til azatioprin kan føre til en atypisk og muligens skadelig respons på levende vaksiner. Derfor anbefales det at pasienter ikke får noen levende vaksiner før minst 3 måneder etter avsluttet behandling med azatioprin (se pkt. 4.4).

Immunsupprimerte pasienter må ikke vaksineres med levende vaksiner, siden de står i fare for infeksjon fra den levende vaksinen (se pkt. 4.4).

En redusert immunrespons på inaktiverte eller toksoidvaksiner er sannsynlig. Dette har blitt observert med hepatitt B-vaksine blant pasienter behandlet med en kombinasjon av azatioprin og kortikosteroider. Derfor bør vaksinasjonens suksess alltid kontrolleres med en titerbestemmelse.

En liten klinisk studie har indikert at standard terapeutiske doser av azatioprin ikke påvirker immunresponsen mot en polyvalent pneumokokkvaksine på en skadelig måte (som vurdert på grunnlag av gjennomsnittlig antikapsulær spesifikk antistoffkonsentrasjon).

Effekter av samtidig administrerte legemidler på azatioprin

Ribavirin

Ribavirin hemmer enzymet inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), noe som fører til lavere produksjon av aktive 6-tioguaninnukleotider. Alvorlig myelosuppresjon er rapportert etter samtidig administrering av azatioprin og ribavirin. Derfor er ikke samtidig administrering anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Cytostatika / myelosuppressive midler

Når det er mulig, bør samtidig administrering av cytostatika eller legemidler som kan ha en myelosuppressiv effekt, som penicillamin, unngås (se pkt. 4.4). Det er motstridende kliniske rapporter om interaksjoner som resulterer i alvorlige hematologiske abnormiteter, mellom azatioprin og trimetoprim/sulfametoksazol.

Det har vært tilfeller rapporter som antyder at hematologiske abnormiteter kan utvikle seg på grunn av samtidig administrering av azatioprin og ACE-hemmere.

Det er blitt antydnet at cimetidin og indometacin kan ha myelosuppressive effekter som kan forsterkes ved samtidig administrering av azatioprin.

Allopurinol/oksimpurinol/tiopurinol og andre xantinoksidasehemmere

Xantinoksidase-aktivitet inhiberes av allopurinol, oksipurinol og tiopurinol, noe som resulterer i redusert omdannelse av biologisk aktiv 6-tioinosinsyre til biologisk inaktiv 6-tiourinsyre. Når allopurinol, oksipurinol og/eller tiopurinol gis samtidig med 6-merkaptopurin eller azatioprin, bør dosen 6-merkaptopurin og azatioprin reduseres til en fjerdedel av den opprinnelige dosen (se pkt. 4.2). Basert på ikke-kliniske data kan andre xantinoksidasehemmere, som febuxostat, forlenge aktiviteten til azatioprin, noe som kan føre til økt benmargssuppresjon. Samtidig administrering anbefales ikke, da data er utilstrekkelige til å bestemme en tilstrekkelig dosereduksjon av azatioprin.

Aminosalicylatderivater

Det finnes bevis *in vitro* og *in vivo* for at aminosalicylatderivater (f.eks. olsalazin, mesalazin og sulfasalazin) hemmer TPMT-enzymet. Derfor bør lavere doser azatioprin vurderes når det administreres samtidig med aminosalicylatderivater (se også pkt. 4.4).

Metotreksat

20 mg/m² oral metotreksat økte AUC for 6-merkaptopurin med omtrent 31 % og 2 eller 5 g/m² intravenøs metotreksat økte AUC for 6-merkaptopurin med henholdsvis 69 % og 93 %. Når azatioprin administreres samtidig med høydose metotreksat, bør derfor dosen justeres for å opprettholde et passende antall hvite blodlegemer.

Effekter av azatioprin på samtidig administrerte legemidler

Antikoagulantia

En reduksjon av den antikoagulerende effekten av warfarin ble beskrevet etter samtidig bruk av azatioprin.

Nevromuskulære blokkere

Det er klinisk bevis for at azatioprin motvirker effekten av ikke-depolariserende muskelavslappende midler. Eksperimentelle data bekrefter at azatioprin reverserer den nevromuskulære blokkeringen produsert av ikke-depolariserende midler, og viser at azatioprin potenserer den nevromuskulære blokkeringen produsert av depolarisasjonsmidler (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det oppstod misdannelser i dyreforsøk på grunn av azatioprin. I dyreforsøk var azatioprin teratogent og embryotoksisk (se pkt. 5.3). Det er motstridende funn om azatioprins teratogene potensial hos mennesker. Azatioprin må kun brukes under graviditet etter en grundig analyse av fordel/risiko.

Både mannlige og kvinnelige pasienter i fertil alder skal bruke prevensjonsmetoder mens de bruker azatioprin. Menn skal ikke gjøre en kvinne gravid under og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Dette gjelder også pasienter med nedsatt fruktbarhet på grunn av kronisk uremi, siden fruktbarhet generelt blir normal igjen etter en transplantasjon.

Case-rapporter indikerer at intrauterine enheter (IUD) (spiral eller T-formet «kobberspiral») kan svikte under azatioprinbehandling. Derfor bør det anbefales andre eller ekstra prevensjonsmetoder.

Det er kjent at betydelige mengder azatioprin og dets metabolitter passerer gjennom morkaken og fostervannsposen, og overføres derved fra mor til foster.

Endringer i blodtelling (leukopeni og/eller trombocytopeni) er rapportert hos en rekke nyfødte der mødrene fikk azatioprin under graviditeten. Det anbefales ekstra grundig hematologisk overvåking av mor under graviditet.

Midlertidig svekkelse av immunresponsen ble påvist hos nyfødte etter intrauterin eksponering for en kombinasjon av azatioprin med prednison. Det har vært rapporter om intrauterin veksthemming, for tidlig fødsel og lav fødselsvekt overfor azatioprin, spesielt i kombinasjon med kortikosteroider. Videre er det tilgjengelige data om spontanaborter etter både mors og fars eksponering.

Kromosomavvik som forsvinner med tid, har blitt demonstrert i lymfocytter fra avkom av pasienter behandlet med azatioprin. Med unntak av ekstremt sjeldne tilfeller er det ikke observert noen åpenbare fysiske bevis for abnormitet hos avkom av pasienter behandlet med azatioprin.

Amming

6-merkaptopurin, den aktive metabolitten av azatioprin, er identifisert i kolostrum og morsmelk hos kvinner som får azatioprinbehandling. Amming og samtidig bruk av azatioprin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis behandling med azatioprin er uunngåelig, bør amming avbrytes

Fertilitet

Det er ingen prekliniske eller kliniske data tilgjengelig om mulig påvirkning av azatioprin på fertilitet hos menn og kvinner (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jayempi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De viktigste bivirkningene inkluderer benmargssuppresjon, ofte uttrykt som leukopeni og trombocytopeni; virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner; livstruende leverskade; overfølsomhet, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppgitt nedenfor, angitt i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) (inkludert isolerte tilfeller) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner (hos transplanterte som blir behandlet med azatioprin i kombinasjon med andre immunsupprimerende midler)
	Mindre vanlige	Virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner (hos andre pasienter)
	Svært sjeldne	Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) forårsaket av JC-viruset er rapportert etter bruk av azatioprin i kombinasjon med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.4)

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sjeldne	Neoplasmer inkludert lymfoproliferative lidelser, hudkreft (ondartede melanomer og ikke-melanomer), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi), livmorkreft, livmorhalskreft, akutt myeloid leukemi og myelodysplastisk syndrom (se også pkt. 4.4)
	Svært sjeldne	Hepatosplenisk T-celle lymfom (hos IBD-pasienter som bruker andre anti-TNF-legemidler samtidig)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Leukopeni
	Vanlige	Trombocytopeni
	Mindre vanlige	Anemi
	Sjeldne	Agranulocytose, pancytopeni, aplastisk anemi, anemi megaloblastisk og benmargsvikt
	Svært sjeldne	Hemolytisk anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
	Svært sjeldne	Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Pneumonitt (reversibel)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast
	Mindre vanlige	Pankreatitt
	Svært sjeldne	Kolitt, divertikulitt og perforasjon i tarmen hos transplanterte, diaré (alvorlig) hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Kolestase
	Sjeldne	Lever-skade
Hud- og underhudssykdommer	Sjeldne	Alopecia
	Ikke kjent	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom), lysfølsomhetsreaksjon
Undersøkelser	Mindre vanlige	Unormal leverfunksjonstest

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Pasienter som får azatioprin alene eller i kombinasjon med andre immunsuppressiva, spesielt kortikosteroider, har vist økt følsomhet for virus-, sopp- og bakterieinfeksjoner, inkludert alvorlige eller atypiske infeksjoner med varicella, herpes zoster og andre smittsomme patogener (se pkt. 4.4).

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Risikoen for å utvikle non-Hodgkins lymfom og andre maligniteter, særlig hudkreft (melanom og ikke-melanom), sarkomer (Kaposi og ikke-Kaposi) og livmorhalskreft *in situ*, er økt hos pasienter som får immunsuppressiva, spesielt hos transplanterte pasienter som får aggressiv behandling, og slik behandling bør opprettholdes på de laveste effektive nivåene (se pkt. 4.4). Den økte risikoen for å utvikle non-Hodgkins lymfom hos pasienter med immunsupprimert revmatoid artritt sammenlignet med befolkningen generelt ser ut til å være relatert i det minste delvis til sykdommen i seg selv. Det har vært sjeldne rapporter om akutt myeloid leukemi og myelodysplasi (noen i forbindelse med kromosomavvik).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Den vanligste bivirkningen av azatioprin er en doserelatert, generelt reversibel, depresjon av benmargsfunksjon, ofte uttrykt som leukopeni, men også noen ganger som trombocytopeni og anemi, og sjelden som agranulocytose, pancytopeni og aplastisk anemi.

Disse forekommer spesielt hos pasienter som er disponert for myelosuppresjon, som de med TPMT-mangel og nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og hos pasienter som ikke reduserer dosen av azatioprin når de får samtidig allopurinolbehandling.

Reversibel, doserelatert makrocytose og økning i hemoglobinnhold i røde blodlegemer har forekommet i forbindelse med azatioprinbehandling. Megaloblastiske beinmargsendringer er også observert, men alvorlig megaloblastisk anemi og erytroid hypoplasi er sjelden.

Forstyrrelser i immunsystemet

Flere forskjellige kliniske syndromer, som ser ut til å være idiosynkratiske manifestasjoner av overfølsomhet, har blitt beskrevet av og til etter administrering av azatioprin. Kliniske trekk inkluderer generelt ubehag, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, feber, rigor, eksantem, erytem nodosum, vaskulitt, myalgi, artralgi, hypotensjon, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon og kolestase. I mange tilfeller har re-challenge bekreftet en tilknytning til azatioprin.

Overfølsomhetsreaksjoner og annen markert underliggende patologi kan ha bidratt til de svært sjeldne rapporterte dødsfallene.

Umiddelbar seponering av azatioprin og start med sirkulasjonsstøtte der det er hensiktsmessig, har i de fleste tilfeller ført til bedring. Etter en overfølsomhetsreaksjon mot azatioprin bør nødvendigheten av fortsatt administrering av azatioprin vurderes grundig på individuell basis.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer forekommer primært i form av kvalme etter inntak av oralt azatioprin. Et lite antall pasienter opplever kvalme når de først får azatioprin. For å redusere kvalme bør dosen tas etter et måltid.

Pankreatitt er rapportert hos pasienter som behandles med azatioprin, spesielt hos nyretransplanterte pasienter og de som er diagnostisert med inflammatorisk tarmsykdom. Det er vanskelig å utpeke administrering av et bestemt legemiddel som årsak for pankreatitt, selv om re-challenge i noen tilfeller har bekreftet en tilknytning til azatioprin.

Alvorlige komplikasjoner, inkludert kolitt, divertikulitt og tarmperforering, er rapportert hos transplanterte pasienter som får immunosuppressiv behandling. Imidlertid er årsakssammenhengen ikke klart etablert, og kortikosteroider i høye doser kan være implisert.

Alvorlig diaré, som kommer tilbake ved gjentakelse, er rapportert hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom behandlet med azatioprin. Hvis det er noen forverring av symptomene hos disse pasientene, bør det tas hensyn til en mulig årsakssammenheng med azatioprinbehandlingen.

Sykdommer i lever og galleveier

Doseavhengig kolestase og forverring av leverfunksjonen er noen ganger rapportert i forbindelse med azatioprinbehandling og er vanligvis reversibelt ved seponering av behandlingen. Dette kan være forbundet med reaksjoner lik en overfølsomhetsreaksjon.

Sjeldne, men livstruende leverskader assosiert med kronisk administrering av azatioprin, er primært beskrevet hos transplanterte pasienter. Histologiske funn inkluderer sinusformet dilatasjon, peliose hepatitis, veno-okklusiv sykdom og nodulær regenerativ hyperplasi. I visse tilfeller har seponering av azatioprin resultert i enten midlertidig eller permanent forbedring av leverhistologi og symptomer.

Hud- og underhudssykdommer

Alopecia er beskrevet for både monoterapi og kombinert terapi med azatioprin. I mange tilfeller løste tilstanden seg spontant til tross for fortsatt behandling. Forholdet mellom alopecia og azatioprinbehandling er fremdeles uklart.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Den vanligste effekten av overdose med azatioprin er myelosuppresjon med forstyrrelser i blodtelling, som kan være maksimal etter 9 til 14 dager. De viktigste symptomene på myelosuppresjon er sår i munnen og halsen, blåmerker, feber med ukjent etiologi og uforklarlig infeksjon.

Videre kan det forekomme spontan blødning og ekstrem fatigue. Disse symptomene er mer sannsynlig etter langvarig mild overdose, snarere enn etter en enkelt akutt overdose.

Det er rapportert om et tilfelle av en pasient som fikk i seg én enkeltdose på 7,5 g azatioprin. Akutte symptomer inkluderte kvalme, oppkast og diaré, etterfulgt av moderat leukopeni og mildt nedsatt leverfunksjon. Bedringen var uten følgevirksomheter.

Håndtering

Siden det ikke finnes noen spesifikk motgift, bør blodtellingen overvåkes nøye, passende symptomatisk behandling bør initieres, om nødvendig, og passende blodtransfusjoner bør administreres.

Ved overdosering vil aktive tiltak (som bruk av aktivt kull) sannsynligvis kun være effektive hvis de utføres innen 60 minutter etter inntak.

Azatioprin er delvis dialyserbart. Likevel er ikke fordelen med dialyse hos pasienter som har tatt en overdose kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, Andre immunsuppressiver,
ATC-kode: L04AX01

Virkningsmekanisme

Azatioprin er et inaktivt pro-drug av 6-merkaptopurin (6-MP), som fungerer som en purinantagonist, men krever cellulær opptak og intracellulær anabolisme til tioguaninnukleotider (TGNs) for immunsuppresjon. TGN og andre metabolitter (f.eks. 6-metylmercaptapurin-ribonukleotider) hemmer *de novo* purinsyntese og purinnukleotidomdannelser. TGN er også innlemmet i nukleinsyrer, og dette bidrar til de immunsuppressive effektene av legemidlet.

Andre potensielle mekanismer hos azatioprin inkluderer:

- Hemming av mange veier i nukleinsyrebiosyntesen, og dermed forhindret spredning og aktivitet av celler involvert i immunresponsen (B- og T-lymfocytter).

På grunn av disse mekanismene kan den terapeutiske effekten av azatioprin være tydelig først etter flere uker eller måneder med behandling (se pkt. 4.2).

I motsetning til 6-MP er aktiviteten til azatioprinmetabolitten 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol ikke klart bestemt. Sammenlignet med 6-MP, ser det imidlertid ut til å modifisere aktiviteten til azatioprin i flere systemer

I en kontrollert studie på pasienter med myasthenia gravis viste azatioprin (2,5 mg/kg kroppsvekt/dag) i kombinasjon med prednisolon seg å være signifikant bedre sammenlignet med prednisolon og placebo når det gjelder behandlingssvikt. Videre ble det sett en glukokortikosteroidsparende effekt etter 15 måneder. Etter 36 måneder krevde 63 % i azatiopringruppen ingen ytterligere glukokortikosteroider, sammenlignet med kun 20 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Azatioprin absorberes ufullstendig og variabelt. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av 6-MP etter administrering av azatioprin 50 mg er 47 % (variasjon: 27 – 80 %). Graden av absorpsjon av azatioprin er lik gjennom hele mage-tarmkanalen, inkludert mage, jejunum og blindtarm. Omfanget av 6-MP-absorpsjon etter bruk av azatioprin varierer imidlertid avhengig av hvor absorpsjonen skjer, med det høyeste nivået i jejunum, etterfulgt av mage og caecum.

I en sammenlignende biotilgjengelighetsstudie hos friske voksne frivillige (n = 29), ble det vist at 50 mg azatioprin oral suspensjon var bioekvivalent med referansetablett på 50 mg for AUC, men ikke for C_{max} . Gjennomsnittlig (90 % KI) C_{max} med oral suspensjon var 12 % (93 % – 135 %) høyere enn tablett, selv om rekkevidden av C_{max} -observasjoner var mer eller mindre den samme for oral suspensjon og tablett; henholdsvis 5,7 – 40,0 og 4,4 – 39,5 ng/ml.

Selv om interaksjoner med mat ikke ble studert, er det utført farmakokinetiske studier med 6-merkaptopurin som er relevante for azatioprin. Den gjennomsnittlige relative biotilgjengeligheten av 6-merkaptopurin var ca. 26 % lavere etter administrering med mat og melk sammenlignet med etter faste.

6-merkaptopurin er ikke stabilt i melk på grunn av tilstedeværelsen av xantinoksidase (30 % nedbrytning innen 30 minutter) (se «Biotransformasjon»). Azatioprin skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter måltid eller melk (se pkt. 4.2).

Det er ingen korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen av azatioprin og 6-merkaptopurin og den terapeutiske effekten eller toksisiteten til azatioprin.

Distribusjon

Azatioprin distribueres raskt i kroppen. Distribusjonsvolumet ved steady state (V_{dss}) av azatioprin er ukjent. Gjennomsnittlig (\pm SD) tilsynelatende V_{dss} på 6-MP er 0,9 (\pm 0,8) l/kg, selv om denne verdien sannsynligvis er for lav, siden 6-MP metaboliseres i hele kroppen og ikke kun i leveren. Omtrent 30 % av azatioprin er bundet til plasmaproteiner.

Azatioprin og dets metabolitter passerer gjennom sentralnervesystemet. 6-MP-konsentrasjon i cerebrospinalvæsken er lav eller ubetydelig etter intravenøs eller oral bruk.

Biotransformasjon

Azatioprin metaboliseres raskt *in vivo* av glutation S-transferase til metabolittene 6-MP og 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol. 6-MP passerer cellemembraner raskt og metaboliseres omfattende i mange metabolske prosesser i flere trinn til aktive og inaktive metabolitter uten at noe enzym er overveiende aktivt. På grunn av den komplekse metabolismen kan ikke alle tilfeller av manglende effekt og/eller myelosuppresjon forklares med hemming av ett enkelt enzym. Enzymene som hovedsakelig er

ansvarlige for metabolismen av 6-MP og dets metabolitter er det polymorfe enzymet tiopurinmetyltransferase (TPMT) (se pkt. 4.4 og 4.5), xantinoksidase (se pkt. 4.5 og 5.2), inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) (se pkt. 4.5) og hypoksantin-guaninfosforibosyltransferase (HPRT). Andre enzymer som er involvert i dannelsen av aktive og inaktive metabolitter er guanosinmonofosfatsyntetase (GMPS, som danner TGN) og inosintrifosfatpyrofosfatase (ITPase). Azatioprin metaboliseres også av aldehydoksydase til det sannsynligvis aktive 8-hydroksey-azatioprin. Videre dannes forskjellige inaktive metabolitter i ytterligere metabolske prosesser.

Det er indikasjoner på at polymorfier i genene som koder for de forskjellige enzymsystemene som er involvert i metabolismen av azatioprin, kan forutsi bivirkninger ved azatioprinbehandling.

Tiopurinmetyltransferase (TPMT)

TPMT-aktivitet er omvendt relatert til 6-merkaptopurin-avledet tioguaninnukleotidkonsentrasjon i røde blodlegemer, med høyere tioguaninnukleotidkonsentrasjoner, noe som resulterer i større reduksjoner i antall hvite blodlegemer og nøytrofiler. Personer med TPMT-mangel utvikler svært høye cytotoksiske TGN-konsentrasjoner.

Genotypisk testing kan bestemme pasientens allelmønster. For tiden utgjør 3 alleler – TPMT*2, TPMT*3A og TPMT*3C – 95 % av individer med redusert nivå av TPMT-aktivitet. Omtrent 0,3 % (1:300) av pasientene har to ikke-funksjonelle alleler av TPMT-genet (homozygot-mangel) og har liten eller ingen påviselig enzymaktivitet. Omtrent 10 % av pasientene har en ikke-funksjonell TPMT-allel (heterozygot) som fører til lav eller middels TPMT-aktivitet, mens 90 % av individene har normal TPMT-aktivitet med to funksjonelle alleler. For en gruppe på ca 2 % kan det også føre til svært høy TPMT-aktivitet. Fenotypisk testing bestemmer nivået av tiopurinukleotider eller TPMT-aktivitet i røde blodlegemer og kan videre gi annen informasjon (se pkt. 4.4)

Eliminasjon

Plasmahalveringstiden er 3 til 5 timer. Etter oral administrering av 100 mg ³⁵S-azathioprin skilles 50 % av radioaktiviteten ut i urinen innen 24 timer og 12 % i avføringen innen 48 timer. Hovedkomponenten i urinen var den inaktive oksiderende metabolitten tiourea. Mindre enn 2 % ble utskilt i urinen, i form av azatioprin eller 6-MP. Hos friske forsøkspersoner elimineres azatioprin raskt med en total clearance større enn 3 l/min. Det er ingen tilgjengelige data om nyreeliminering eller halveringstid av azatioprin. Renal clearance for 6-MP og halveringstid for 6-MP er henholdsvis 191 ml/min/m² og 0,9 timer.

6-merkaptopurin er blitt påvist i kolostrum og morsmelk hos kvinner som ble behandlet med azatioprin (6-merkaptopurin skilles ut i morsmelk i konsentrasjoner på 3,4 ng/ml til 18 ng/ml).

Spesielle grupper

Eldre pasienter

Det er ikke utført spesifikke studier på eldre (se pkt. 4.2).

Overvektige barn

I en klinisk utprøving i USA ble 18 barn mellom 3 og 14 jevnt fordelt i to grupper; den avgjørende faktoren var om forholdet mellom vekt og høyde var større eller mindre enn den 75. persentil. Hvert barn var i vedlikeholdsbehandling med 6-MP, hvor kroppsoverflaten var grunnlaget for doseberegningen. Gjennomsnittlig AUC (0-∞) av 6-MP i gruppen større enn 75. persentil var 2,4 ganger mindre enn den i gruppen som var mindre enn 75. persentil. Derfor trenger overvektige barn under visse omstendigheter azatioprindoser i det øvre området av doseringsspekteret, og nøye overvåking av deres respons på behandlingen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Studier med azatioprin viste ingen forskjell i farmakokinetikken til 6-MP hos uremiske pasienter sammenlignet med pasienter med en nyretransplantasjon. Siden lite er kjent om de aktive metabolittene av azatioprin ved nedsatt nyrefunksjon, bør det vurderes en dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Azatioprin og/eller dets metabolitter fjernes ved hemodialyse, hvor ca. 45 % av de radioaktive metabolittene fjernes i løpet av en 8-timers dialyseøkt.

Nedsatt leverfunksjon

Ved nedsatt leverfunksjon endres metabolismen av azatioprin. Omdannelse til aktive metabolitter er begrenset. Eliminasjonen av metabolitter er imidlertid redusert (se pkt. 4.2 og 4.4).

En azatioprinstudie ble utført på en gruppe nyretransplanterte. De ble delt inn i tre grupper: pasienter uten leversykdom, pasienter med nedsatt leverfunksjon (men uten cirrhose) og pasienter med nedsatt leverfunksjon og cirrhose. Studien viste at 6-merkaptopurinnivået var 1,6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (men uten cirrhose) og 6 ganger høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og cirrhose, sammenlignet med pasienter uten leversykdom. Derfor bør det vurderes en dosereduksjon hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

I embryotoksisitetsstudier viste azatioprin teratogenisitet eller embryodødelighet hos forskjellige dyrearter. Hos kaniner ga en dose på 5 – 15 mg/kg kroppsvekt/dag skjelettabnormaliteter. Hos mus og rotter var doser på 1-2 mg/kg kroppsvekt/dag dødelige for embryoer.

Mutagenisitet

Azatioprin var mutagent i en rekke *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetsanalyser.

Karsinogenisitet

I langsiktige karsinogenisitetsstudier av azatioprin hos mus og rotter som fikk doser som var opp til to ganger den humane terapeutiske dosen, og i lavere doser administrert til immunkompromitterte mus, økte forekomsten av lymfosarkomer (mus) og plateepiteltumorer, og karsinomer (rotter) ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumbenzoat (E 211)
Sukralose (E 955)
Banansmakstilsetning
Sitronsyremonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose og karmellosenatrium
Xantangummi
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter første åpning: 12 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Hold flasken tett lukket (se pkt. 6.6).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Mørk type III glassflaske med barnesikker forsegling (HDPE med ekspandert polyetylenforing), som inneholder 200 ml oral suspensjon.

Hver pakke inneholder en flaske, en HDPE-flaskeadapter, en 3 ml oral doseringssprøyte i polyetylen med rødt stempel (dosegradering på 0,1 ml) og en oral doseringssprøyte i polyetylen på 12 ml med hvitt stempel (dosegradering på 0,25 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Alle som håndterer Jayempi skal vaske hendene før og etter administrering av en dose. For å redusere risikoen for eksponering, bør foreldre og omsorgspersoner bruke engangshansker når de håndterer Jayempi.

Kontakt med hud eller slimhinner må unngås. Dersom Jayempi kommer i kontakt med hud eller slimhinner, bør den vaskes av umiddelbart og grundig med såpe og vann. Søl må tørkes opp umiddelbart.

Kvinner som er gravide, planlegger å bli det eller ammer, skal ikke håndtere Jayempi.

Foreldre/omsorgsgivere og pasienter bør rådes til å holde Jayempi utilgjengelig for barn, helst i et låst skap. Utilsiktet inntak kan være dødelig for barn.

Hold flasken tett lukket for å beskytte legemidlets kvalitet og minimere risikoen for utilsiktet søl. Flasken skal ristes for å sikre at den orale suspensjonen er godt blandet.

Avhending

Jayempi er cytotoxisk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1557/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jayempi 10 mg/ml oral suspensjon
azatioprin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml av suspensjon inneholder 10 mg azatioprin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspensjon

Én flaske

Én flaskeadapter

Én 3 ml doseringsprøyte (rødt stempel)

Én 12 ml doseringsprøyte (hvitt stempel)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Ta som anvist av lege, bruk vedlagte doseringsprøyter.

Rist flasken før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med varsomhet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 12 uker etter første åpning.

Åpnet dato: _

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1557/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jayempi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jayempi 10 mg/ml oral suspensjon
azatioprin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml av suspensjon inneholder 10 mg azatioprin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspensjon
200 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Ta som anvist av lege, bruk vedlagte doseringssprøyter.
Rist flasken før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk: håndteres med varsomhet.

8. UTLØPSDATO

EXP
Kastes 12 uker etter første åpning.
Åpnet dato: _

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold flasken tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1557/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Jayempi 10 mg/ml oral suspensjon azatioprin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jayempi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jayempi
3. Hvordan du bruker Jayempi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jayempi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jayempi er og hva det brukes mot

Jayempi 10 mg/ml oral suspensjon inneholder det aktive stoffet azatioprin. Det tilhører en gruppe medisiner som kalles immunsuppressiva.

Disse medisinene reduserer immunforsvarets aktivitet (kroppens forsvar).

Jayempi brukes til:

- Å forhindre at kroppen avviser et transplantert organ. Jayempi brukes vanligvis sammen med andre immunsuppressiva for dette formålet
- Behandle visse langvarige sykdommer der immunforsvaret reagerer mot kroppen din. Jayempi brukes vanligvis i kombinasjon med steroider eller andre betennelsesdempende medisiner. Disse sykdommene inkluderer:
 - Alvorlig revmatoid artritt eller kronisk polyartritt (langvarig kronisk betennelse i flere ledd) som ikke kan kontrolleres av andre medisiner
 - Kroniske inflammatoriske tarmsykdommer (sykdommer i tarmen som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt)
 - Kronisk hepatitt (autoimmun hepatitt), en leversykdom
 - Systemisk lupus erythematosus (en sykdom der immunsystemet angriper forskjellige organer)
 - Dermatomyositt (forverret muskelbetennelse sammen med hudutslett)
 - Polyarteritis nodosa (betennelse i blodkar)
 - Pemfigus vulgaris og bulløs pemfigoid (sykdommer med blemmer i huden)
 - Behçets sykdom (tilbakevendende betennelse, spesielt i øynene og slimhinner i munn og kjønnsorgan).
 - Refraktær autoimmun hemolytisk anemi (en blodsykdom der de røde blodcellene blir ødelagt)
 - Kronisk refraktær idiopatisk trombocytopen purpura (blødning under huden på grunn av skade på blodplatene og redusert antall av dem)
- Behandling av multippel sklerose.
- Behandling av generalisert myasthenia gravis (en sykdom som påvirker nerver og forårsaker muskelsvakhet). I visse tilfeller gis Jayempi sammen med et steroid i begynnelsen av behandlingen.

2. Hva du må vite før du bruker Jayempi

Bruk ikke Jayempi

- dersom du er **allergisk** overfor azatioprin, et annet legemiddel som kalles merkaptopurin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du ammer.
- dersom du nylig har blitt vaksinert med en levende vaksine som mot tuberkulose (BCG), vannkopper, MMR eller gulfeber.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar Jayempi:

- dersom du har en alvorlig infeksjon.
- dersom du har en alvorlig leversykdom.
- dersom du har en sykdom i benmargen eller bukspyttkjertelen.
- dersom du lider av en tilstand som kalles Lesch-Nyhans syndrom (arvelig mangel på enzymet Hypoxanthine-guanine fosforibosyl transferase).
- dersom du har en tilstand der kroppen din produserer for lite av et enzym som kalles tiopurinmetyltransferase (TPMT).
- dersom du tar medisiner som mesalazin, olsalazin eller sulfasalazin (for behandling av inflammatorisk tarmsykdom).
- dersom du tar medisiner som påvirker benmargsfunksjonen (for produksjon av blodceller), som penicillamin og cellegift.

Dersom du oppdager uforklarlige blåmerker eller blødninger under behandlingen, eller hvis du har tegn på infeksjon, kontakt legen umiddelbart.

Infeksjoner

Behandling med Jayempi øker risikoen for infeksjoner, og infeksjonene kan bli mer alvorlige (se også avsnitt 4).

Fordi vannkopper (forårsaket av varicella-zoster-virus VZV) kan være alvorlig når du tar Jayempi, bør du unngå kontakt med personer som har av vannkopper (varicella) eller helvetesild (herpes zoster). Fortell legen om det dersom du kommer i kontakt med noen som har vannkopper eller helvetesild. Legen vil avgjøre om du trenger antiviral behandling, og om du skal stoppe behandlingen med Jayempi.

Blodprøver

Det må tas en blodprøve for å kontrollere antall blodceller minst én gang i uken i løpet av de første 8 ukene av behandlingen. Du kan trenge blodprøver oftere hvis du:

- tar høye doser av Jayempi
- er eldre
- har nyre- eller leversykdom

Etter åtte uker bør blodtellingen kontrolleres én gang i måneden eller minst hver tredje måned.

Mutert NUDT15-gen

Hvis du har en arvelig mutasjon i NUDT15-genet (et gen som er involvert i nedbryting av azatioprin i kroppen), har du høyere risiko for infeksjoner og hårtap og i dette tilfellet kan legen gi deg en lavere dose.

Legen kan også be deg om å ta en test for å sjekke hvor godt kroppen din vil være i stand til å bryte ned dette legemidlet. Legen kan endre dosen din etter disse testene.

Jayempi kan øke risikoen for:

- utvikling av en alvorlig tilstand som kalles makrofagaktiveringssyndrom (overdreven aktivering av hvite blodlegemer assosiert med betennelse), som vanligvis forekommer hos personer som har visse typer leddgikt
- utvikling av svulster, spesielt hvis du får immunsuppressiv behandling i høye doser eller over lang tid
- utvikling av kreftsykdommer som hudkreft forårsaket av eksponering for solen. Derfor bør du unngå unødvendig eksponering for sollys og UV-lys, bruke klær og bruke solkrem (minimum solbeskyttelsesfaktor (SPF) 30)
- lymfoproliferative lidelser (når kroppen produserer hvite celler kalt lymfocytter på en ukontrollert måte)
Med behandlinger som inkluderer flere immunsuppressiva (inkludert tiopuriner som azatioprin) kan tilstanden føre til døden
- virusinfeksjoner i lymfesystemet (Epstein-Barr-virusrelaterte lymfoproliferative lidelser), spesielt hvis flere immunsuppressiva blir gitt samtidig.

Andre legemidler og Jayempi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Jayempi kan påvirke måten noen legemidler fungerer på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Jayempi fungerer på:

- **Ribavirin**, brukes til å behandle virusinfeksjoner
- **Allopurinol, oksipurinol eller tiopurinol** eller andre xantinoksidasehemmere, slik som febuxostat (hovedsakelig brukt til å behandle gikt)
- **Mesalazin, olsalazin og sulfasalazin** (behandlinger for kronisk inflammatorisk tarmsykdom som Crohns sykdom)
- **Antikoagulantia** som **warfarin**
- **ACE-hemmere** (som enalapril, lisinopril, perindopril og ramipril, behandlinger for høyt blodtrykk eller hjertesvikt)
- **Trimetoprim med sulfametoksazol** (antibiotika)
- **Cimetidin** (behandling for sår i fordøyelseskanalen)
- **Indometacin** (behandling for revmatoid artritt)
- **Penicillamin** (hovedsakelig brukt til behandling av revmatoid artritt)
- **Cytotoksiske medisiner** (for å behandle svulster, slik som **metotreksat**)
- **Vaksinasjon med levende vaksiner** under behandling med Jayempi kan være skadelig og må unngås.
- **Atracurium** eller **suxametoniumklorid** brukt som muskelavslappende midler under kirurgi.
- **Infliximab** (brukes til behandling av betennelsestilstander som revmatoid artritt, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og psoriasis)

Før en operasjon må du fortelle legen din at du tar azatioprin, fordi muskelavslappende midler som brukes under anestesi, kan interagere med azatioprin.

Graviditet, amming and fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som tar Jayempi eller de kvinnelige partnerne til menn som tar Jayempi, må ikke bli gravid under behandlingen og i 6 måneder etterpå. Både menn og kvinner som tar Jayempi må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 6 måneder etterpå. Spiral er ikke egnet som prevensjon hos kvinner som tar Jayempi (eller hos kvinner med mannlige partnere som tar Jayempi).

Snakk med legen dersom du planlegger å få barn.

Hvis du er gravid, skal du bare ta Jayempi dersom legen din ber deg om det. **Hvis du er eller tror du kan være gravid, må du informere legen din umiddelbart.**

Endringer i blodtall kan forekomme hos nyfødte babyer med mødre som fikk azatioprin under graviditeten. Det anbefales å kontrollere blodtelling regelmessig under graviditet.

Du skal ikke amme under behandling med Jayempi. Dette er fordi små mengder kan gå over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du er påvirket eller hvis du føler deg svimmel mens du tar dette legemidlet.

Jayempi inneholder natriumbenzoat (E 211)

Dette legemidlet inneholder 1,5 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml. Natriumbenzoat kan øke gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 uker gamle).

Jayempi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Jayempi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Dosering av Jayempi avhenger av vekten din, tilstanden som behandles, hvor godt den blir kontrollert og din generelle helse. Legen vil finne den dosen som passer for deg og kan justere den under behandlingen. Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal fortsette å ta legemidlet.

For å forhindre avstøtning av organer etter transplantasjon er den vanlige startdosen 5 mg per kg kroppsvekt hver dag, og dosen reduseres deretter etter noen få uker eller måneder til mellom 1 og 4 mg per kg kroppsvekt hver dag.

Dosen for andre tilstander er vanligvis mellom 1 og 3 mg per kg kroppsvekt hver dag.

Nyre-/leversykdom

Dosen din kan reduseres hvis du har nyre- eller leversykdom.

Bruk hos barn

Dosen for barn og ungdom er den samme som for voksne.

Sikkerhet og effekt av azatioprin hos barn har ennå ikke blitt fastslått for behandling av kronisk leddbetennelse (juvenil idiopatisk artritt) og multippel sklerose. Derfor anbefales ikke bruk av Jayempi til disse tilstandene hos barn.

Bruk hos eldre pasienter

Dosereduksjon kan være nødvendig.

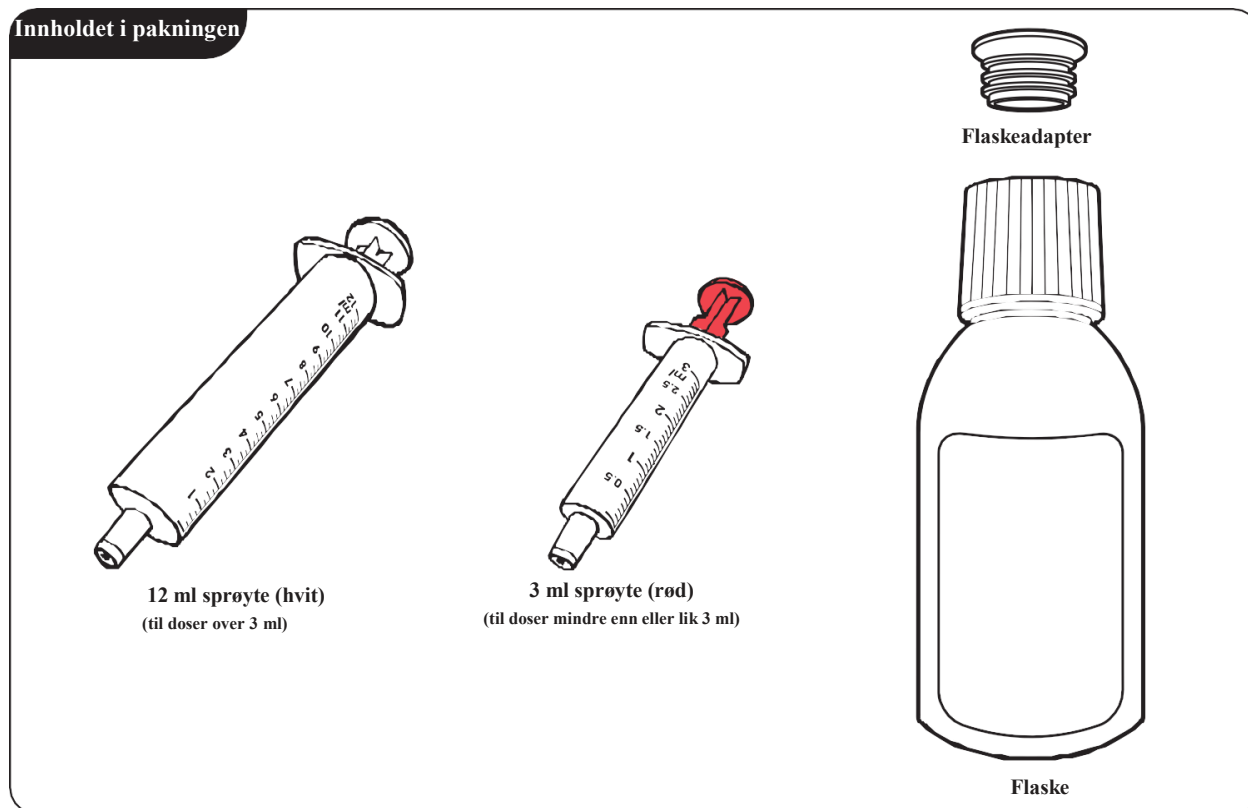
Jayempi med mat og drikke

Jayempi skal tas minst 1 time før eller 2 timer etter måltid eller melk. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du bør drikke litt vann etter hver dose med Jayempi. Dette bidrar til å sikre at hele dosen av legemiddel kommer inn i fordøyelsessystemet.

Håndtering

Pakken inneholder en 200 ml flaske med legemiddel, lokk, en flaskeadapter og to doseringssprøyter (en rød 3 ml sprøyte og en hvit 12 ml sprøyte). Bruk alltid sprøytene som kommer i pakken for å ta legemidlet.



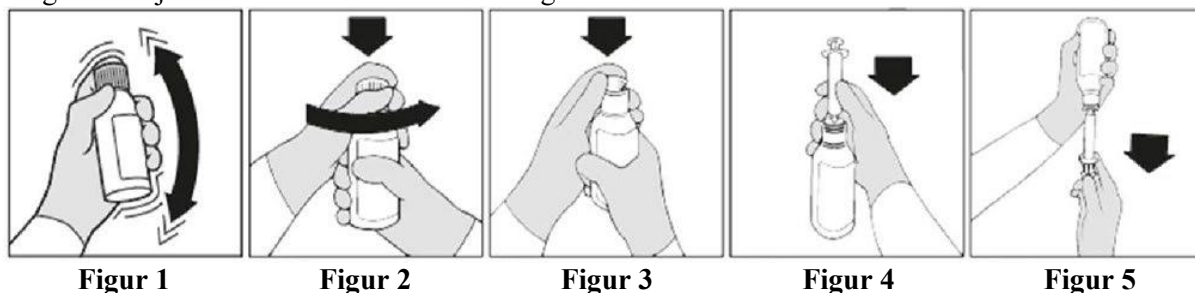
- Den mindre 3 ml orale sprøyten (rødt stempel) er merket fra 0,5 ml til 3 ml med små graderinger på 0,1 ml. Den brukes til å måle opp doser på opptil 30 mg, i steg på 1 mg (0,1 ml). For eksempel:
 - hvis den foreskrevne dosen er 14 mg, bruker du 3 ml-sprøyten og trekker opp et volum på 1,4 ml.
 - hvis den foreskrevne dosen er 26 mg, bruker du 3 ml-sprøyten og trekker opp et volum på 2,6 ml.
- Den større 12 ml orale sprøyten (hvitt stempel) er merket fra 1 ml til 12 ml med små graderinger på 0,25 ml. Den brukes til å måle opp doser på mer enn 30 mg, i steg på 2,5 mg (0,25 ml). For eksempel:
 - hvis den foreskrevne dosen er 32 mg, bruker du 12 ml-sprøyten og trekker opp et volum på 3,25 ml.
 - hvis den foreskrevne dosen er 54 mg, bruker du 12 ml-sprøyten og trekker opp et volum på 5,5 ml.
 - hvis den foreskrevne dosen er 140 mg, bruker du 12 ml-sprøyten to ganger og trekker opp et volum på 12,0 ml etterfulgt av 2,0 ml (14 ml totalt).

Det er viktig å bruke riktig doseringssprøyte til legemidlet ditt. Legen eller apoteket vil fortelle deg hvilken sprøyte du skal bruke, avhengig av dosen som er foreskrevet for deg.

Hvis du tar eller gir legemidlet til et barn eller til andre, må du vaske hendene før og etter. Tørk vekk søl umiddelbart. Bruk engangshansker når du håndterer Jayempi for å redusere risikoen for å komme i kontakt med legemidlet.

Dersom Jayempi kommer i kontakt med hud, øyne eller nese, vask området grundig med såpe og vann.

Følg instruksjonene nedenfor når du bruker legemidlet:



1. Ta på deg engangshansker før du håndterer Jayempi.
2. Rist flasken for å blande medisinen godt (**figur 1**).
3. Fjern lokket på flasken (**figur 2**) og skyv adapteren godt ned i toppen av flasken og la den forbli der (**figur 3**).
4. Skyv tuppen av doseringsprøyten inn i hullet i adapteren (**figur 4**). Legen eller apoteket vil fortelle deg hvilken som er den riktige sprøyten å bruke.
5. Snu flasken opp ned (**figur 5**).
6. Trekk stempelet på sprøyten tilbake slik at legemidlet trekkes fra flasken og inn i sprøyten. Trekk stempelet tilbake til det punktet på graderingen som tilsvarer den foreskrevne dosen (**figur 5**). Hvis du er usikker på hvor mye legemiddel du skal trekke opp i sprøyten, må du alltid spørre legen eller sykepleieren om råd.
7. Vend flasken tilbake riktig vei, og fjern sprøyten forsiktig fra adapteren, ved å holde den i kolben i stedet for stempelet.
8. Sett tuppen av sprøyten forsiktig inn i munnen og mot innsiden av kinnnet.
9. Skyv stempelet sakte og forsiktig inn for å sprute legemidlet forsiktig inn i munnen og svelg det. IKKE press inn stempelet med kraft, eller sprut legemidlet mot baksiden av munnen eller halsen, da du svelge det feil.
10. Fjern sprøyten fra munnen.
11. Svelg dosen med oral suspensjon, og drikk litt vann, og pass på at det ikke er legemiddel igjen i munnen.
12. Sett lokket på flasken med adapteren sittende på plass. Pass på at lokket er skrudd godt til.
13. Vask sprøyten med kaldt eller varmt vann fra springen og skyll godt. Hold sprøyten under vann og skyv stempelet inn og trekk det ut flere ganger for å sikre at innsiden av sprøyten er ren. La sprøyten tørke helt før du bruker den igjen til neste dose. Oppbevar sprøyten sammen med legemidlet på et rent sted.

Gjenta instruksjonene for hver dose som skal tas, som anvist av lege eller apotek.

Dersom du tar for mye av Jayempi

Fortell det til legen eller dra til sykehuset umiddelbart dersom du tar for mye av Jayempi. Ta pakningen med legemidlet med deg.

Den mest sannsynlige effekten av en overdose er benmargssuppresjon som når sitt maksimale nivå 9 – 14 dager etter dosering.

Benmargssuppresjon reduserer antall blodceller og blodplater og fører i alvorlige tilfeller til farlige infeksjoner og andre alvorlige effekter. Noen symptomer på beinmargssuppresjon inkluderer tretthet, sår i munnen og halsen, feber og infeksjon, og uforklarlig blåmerker og blødninger.

Dersom du har glemt å ta Jayempi

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose som vanlig. Snakk med legen dersom du har glemt å ta mer enn én dose.

Dersom du avbryter behandling med Jayempi

Behandling med Jayempi skal alltid være under grundig medisinsk tilsyn. Snakk med legen dersom du ønsker å avbryte eller stoppe behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende alvorlige bivirkninger, må du slutte å ta Jayempi og snakke med legen eller dra til sykehus umiddelbart:

- Allergisk reaksjon, tegnene kan omfatte:
generell tretthet, svimmelhet, kvalme, oppkast eller diaré, høy temperatur (feber), skjelving eller kulderystelser, rødhet i huden, nupper i huden eller hudutslett, smerter i muskler eller ledd, endringer i fargen på urinen (nyreproblemer), forvirring, svimmelhet eller svakhet (forårsaket av lavt blodtrykk).

Hvis du får noen av følgende alvorlige bivirkninger, snakk med legen eller dra til sykehus umiddelbart:

- feber eller du merker tegn på infeksjon, for eksempel hodepine og smerter i kroppen, hoste eller pustevansker (ligner på en lungebetennelse)
- dersom du kommer i kontakt med noen som har vannkopper eller helvetesild
- du ser noe av det følgende: svart (tjæreaktig) avføring, blod i avføringen, magesmerter eller gulfarging av huden og det hvite i øyet
- du får lett blåmerker eller merker uvanlig blødning
- du føler deg ekstremt sliten
- du ser klumper et hvilket som helst sted på kroppen
- du ser endringer i huden din, for eksempel blemmer eller avskalling
- helsen din blir plutselig verre

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Reduksjon i benmargsfunksjonen, noe som kan få deg til å føle deg dårlig eller vises på blodprøvene
Suppresjon av benmargsfunksjon går normalt tilbake til normalen når dosen justeres. Tegn på unormal benmargsfunksjon kan være: økt mottakelighet for infeksjoner, sår i munn og svelg, økt blødning, tretthet (fatigue) og dårlig mental og fysisk ytelse
- Lavt nivå av hvite blodlegemer i blodprøvene (leukopeni), hvilket kan forårsake infeksjon
- Infeksjoner hos transplanterte som tar Jayempi i kombinasjon med andre immunsuppressiva

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Lavt nivå av blodplater (trombocytopeni), hvilket kan føre til at du får blåmerker eller blør lett
- Kvalme, av og til kombinert med oppkast

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Lavt antall røde blodlegemer (anemi), som kan føre til at du blir sliten, får hodepine, er kortpustet når du trener, blir svimmel og ser blek ut

- Betennelse i bukspyttkjertelen, spesielt hos transplanterte og hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom
- Infeksjoner hos pasienter som ikke har fått andre immunsuppressiva i kombinasjon med azatioprin
- Hypersensitivitetsreaksjoner. I svært sjeldne tilfeller har det oppstått dødelige hypersensitivitetsreaksjoner
- Leverproblemer, som kan føre til blek avføring, mørk urin, kløe og gulfarging av hud og øyne
- Kolestase
- Forverring av leverfunksjonsverdier

Leverskader og kolestase er doseavhengig og reduseres vanligvis etter avsluttet behandling.

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Ulike typer kreft, inkludert blodkreft, lymfekreft og hudkreft (ondartede sykdommer i blodsystemet som akutte myeloide leukemier og myelodysplasier, som er typiske ved immunsystemsoppresjon)
- Benmargsvikt som resulterer i reduksjon i antallet av visse hvite eller røde blodlegemer (agranulocytose, aplastisk anemi), av alle blodceller (pancytopeni), økt forekomst av unormale, uvanlig store umodne røde blodlegemer (megaloblastisk anemi) og av små røde blodceller i blodet
Selv om endringer i blodtellingen vanligvis oppstår ved starten av behandlingen, kan de også forekomme senere under behandlingen. Derfor anbefales en regelmessig kontroll av antall blodceller selv for pasienter som er stabile under langvarig behandling
- Alvorlig leverskade som kan være livstruende, spesielt hos transplanterte som får langtidsbehandling
I visse tilfeller kan seponering av behandlingen med Jayempi forbedre symptomene
- Hårtap. I mange tilfeller kan det bli bedre selv om du fortsetter å ta azatioprin. Sammenhengen mellom hårtap og bruk av azatioprin er ikke klar

Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)

- Anemi på grunn av økt nedbrytning av røde blodlegemer (hemolytisk anemi)
- Alvorlige hudreaksjoner med blemmer og avskalling av huden, spesielt på ekstremiteter, i munnen, øynene og området rundt kjønnsorganer, assosiert med dårlig allmentilstand og feber (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
- En rekke reaksjoner av mulig allergisk opprinnelse er rapportert. Tegn på slike hypersensitivitetsreaksjoner kan være uvelhet, svimmelhet, døsighet, kvalme, oppkast, diaré, feber, frysninger, hudutslett, vaskulær betennelse, muskel- og leddsmerter, blodtrykksfall, nyre- og leverproblemer og blokkering av gallegangen (galleobstruksjon). I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert dødelige hypersensitivitetsreaksjoner
- Lungebetennelse blir bedre etter at behandlingen med Jayempi er avsluttet
- Alvorlige betennelsesykdommer i tykktarmen (kolitt, divertikulitt) og tarmperforasjon hos transplanterte
- Alvorlig diaré hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom
- Gastrointestinale forstyrrelser som fører til diaré, magesmerter, forstoppelse, kvalme og oppkast
- En viss type lymfom (hepatosplenisk T-celle lymfom)
- En sykdom i den hvite substansen i hjernen (PML), forårsaket av JC-viruset

Hvis du lider av kvalme med sporadisk oppkast, kan legen be deg om å ta Jayempi etter et måltid for å redusere disse symptomene. Fortell legen dersom du har alvorlig diaré eller kvalme og oppkast

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Du kan utvikle utslett (hevede røde, rosa eller lilla klumper som er såre å berøre), spesielt på armene, hendene, fingrene, ansiktet og nakken, som også kan være ledsaget av feber (Sweets syndrom, også kjent som akutt febril nøytrofil dermatose).
- Følsomhet for sollys som kan forårsake misfarging av huden eller utslett.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jayempi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Hold flasken tett lukket for å forhindre at legemidlet ødelegges og for å redusere risikoen for utilsiktet søl.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jayempi

Virkestoffet er azatioprin. En ml av suspensjon inneholder 10 mg azatioprin.

Andre innholdsstoffer er natriumbenzoat (E 211), sukralose (E 955), banansmakstilsetning, sitronsyremonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose og karmellosenatrium, xantangummi og renset vann. Se avsnitt 2 «Jayempi inneholder natriumbenzoat» og «Jayempi inneholder natrium».

Hvordan Jayempi ser ut og innholdet i pakningen

Jayempi er en gul, viskøs oral suspensjon. Det kommer i glassflasker på 200 ml med barnesikret lokk. Hver pakke inneholder en flaske, en flaskeadapter og to doseringssprøyter (en sprøyte med rødt stempel graderinger opp til 3 ml og en sprøyte med hvitt stempel graderinger opp til 12 ml). Legen eller apoteket vil gi deg råd om hvilken sprøyte du skal bruke, avhengig av dosen som er foreskrevet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pronav Clinical Ltd.
Unit 5
Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo
F91 D439
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å måle dosen i ml i henhold til foreskrevet dosering er to orale sprøyter inkludert i pakningen; 3 ml (med rødt stempel) og 12 ml (med hvitt stempel). De orale sprøytene er gradert i steg på henholdsvis 0,1 ml (1 mg) og 0,25 ml (2,5 mg).

Tabellen nedenfor viser dose (mg) til volum (ml)-konvertering ved ulike alder, vekt og doser, ved bruk av de to orale sprøytene.

Tabell 1: Dose (mg) til volum (ml)-konvertering ved bruk av de to orale sprøytene

Alder (År)	Vekt* (Kg)	Dose†									
		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 måned	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 måned	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 måned	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 måned	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 måned	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 måned	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. persentil for gutter hentet fra vekstkurver fra WHO (0 – 10 år) og Storbritannia (11 – 18 år)

†Doser mindre enn eller lik 30 mg som skal trekkes opp ved bruk av 3 ml (rød) oral sprøyte med graderinger på 0,1 ml. Doser større enn 30 mg som skal trekkes opp med 12 ml (hvit) oral sprøyte med graderinger på 0,25 ml (skyggelagte celler).

Helsepersonell bør gi pasienten eller omsorgspersonen råd om hvilken sprøyte som skal brukes for å sikre at riktig volum administreres.