

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jayempi 10 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml suspenzie obsahuje 10 mg azatioprínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Suspenzia obsahuje 1,5 mg benzoanu sodného (E 211) v každom ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Žltá viskózna suspenzia

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Jayempi je indikovaný v kombinácii s inými imunosupresívami na profylaxiu odmietnutia transplantátu u pacientov, ktorí prijali alogénne transplantáty obličky, pečene, srdca, pľúc alebo pankreasu. Azatioprín je indikovaný v imunosupresívnych režimoch ako doplnok k imunosupresívam, ktoré tvoria pilier liečby (základná imunosupresia).

Liek Jayempi sa používa ako imunosupresívny antimetabolit, a to buď samostatne, alebo častejšie v kombinácii s inými liekmi (zvyčajne kortikosteroidmi), a/alebo s postupmi, ktoré majú vplyv na imunitnú odpoveď.

Liek Jayempi je indikovaný u pacientov, ktorí neznášajú glukokortikosteroidy alebo pri ktorých je terapeutická odpoveď neadekvátne napriek liečbe s vysokými dávkami glukokortikosteroidov, v prípade týchto ochorení:

- závažná aktívna reumatoidná artritída (chronická polyartritída), ktorú nemožno udržať pod kontrolou menej toxickými liekmi (chorobu modifikujúce antireumatické lieky, DMARD),
- autoimunitná hepatitída,
- systémový lupus erythematosus,
- dermatomyozitída,
- polyarteritis nodosa,
- pemfigus vulgaris a bulózny pemfigoid,
- Behçetova choroba,
- refraktérna autoimunitná hemolytická anémia spôsobená tepelnými IgG protilátkami,
- chronická refraktérna idiopatická trombocytopenická purpura.

Liek Jayempi sa používa na liečbu stredne závažného alebo závažného chronického zápalového ochorenia črevného traktu (IBD) (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) u pacientov, u ktorých je nutná liečba glukokortikosteroidmi, ale ktorí neznášajú liečbu glukokortikosteroidmi, alebo u ktorých sa ochorenie nedá liečiť inými bežnými prostriedkami prvej línie.

Indikuje sa aj u dospelých pacientov s relapsujúcou sklerózou multiplex, ak je indikovaná imunomodulačná liečba, ale nie je možná liečba interferónom beta alebo sa dosiahol stabilný priebeh po predchádzajúcej liečbe azatioprínom.

Liek Jayempi je indikovaný na liečbu generalizovanej myasténie gravis. V závislosti od závažnosti ochorenia sa má liek Jayempi podávať v kombinácii s glukokortikosteroidmi z dôvodu pomalého nástupu pôsobenia na začiatku liečby a dávka glukokortikosteroidov sa má postupne znižovať po niekoľkých mesiacoch liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Jayempi má začať lekár so skúsenosťami s podávaním a monitorovaním imunosupresív.

Dávkovanie

Transplantácia

V závislosti od zvoleného imunosupresívneho režimu môže byť v prvý deň liečby dávkovanie až do 5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Udržiavacia dávka sa môže pohybovať od 1 – 4 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a musí byť upravená v závislosti od klinických požiadaviek a hematologickej tolerancie.

Liečba azatioprínom má byť vzhľadom na riziko rejekcie štepu dlhodobo zachovaná aj v prípade, ak sú nutné len nízke dávky.

Skleróza multiplex (len dospelí pacienti)

Obvyklá dávka na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex sa pohybuje medzi 2 a 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Môže sa vyžadovať trvanie liečby dlhšie než 1 rok, kým sa neprejavia účinky, a najmenej 2 roky, kým nie je ochorenie skutočne pod kontrolou.

Myasthenia gravis

Odporúčaná dávka na liečbu myasténie gravis je 2 mg/kg až 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Úspešný výsledok liečby sa obvykle objaví najskôr od 2 do 6 mesiacov po začatí liečby. V závislosti od závažnosti ochorenia sa má liek Jayempi podávať na začiatku liečby v kombinácii s glukokortikosteroidmi z dôvodu pomalého nástupu účinku. Dávku glukokortikosteroidov je možné počas niekoľkých mesiacov znižovať.

Liečba liekom Jayempi má pokračovať najmenej 2 až 3 roky.

Chronická aktívna autoimunitná hepatitída

Úvodná dávka sa obvykle pohybuje medzi 1,0 a 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a udržiavacia dávka je do 2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Dávka pri iných podmienkach

Všeobecne platí, že počiatočná dávka je 1 až 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň a má byť upravená v súlade s klinickou odpoveďou (ktorá môže byť viditeľná až po týždňoch alebo mesiacoch) a hematologickej tolerancie.

Keď je terapeutická odpoveď zrejmalá, je potrebné zvážiť zníženie udržiavacej dávky na najnižšiu úroveň zlučiteľnú s udržiavaním odpovede. Ak nedôjde k zlepšeniu pacientovho stavu do 3 až 6 mesiacov, má sa zvážiť vysadenie lieku.

Udržiavacia dávka sa môže pohybovať v rozmedzí od menej ako 1 mg/kg telesnej hmotnosti/deň do 3 mg/kg telesnej hmotnosti/deň v závislosti od klinického stavu liečeného pacienta a individuálnej odpovede pacienta vrátane hematologickej tolerancie.

U pacientov s IBD však treba zvážiť trvanie liečby v dĺžke najmenej 12 mesiacov, pričom odpoveď na liečbu sa dá z klinického hľadiska rozpoznať po troch až štyroch mesiacoch.

Interakcia s inhibítormi xantínoxidázy

Pri súbežnom užívaní inhibítorov xantínoxidázy, ako je alopurinol, oxipurinol a tiopurinol, treba znížiť dávku azatioprinu na štvrtinu bežnej dávky, keďže alopurinol, oxipurinol a tiopurinol znižujú metabolizmus azatioprinu (pozri časť 4.5).

V nižšie uvedenej tabuľke je podľa veku, hmotnosti a dávok uvedená premena dávky (mg) na objem (ml) pri použití dvoch perorálnych injekčných striekačiek.

Tabuľka 1: Premena dávky (mg) na objem (ml) pri použití dvoch perorálnych injekčných striekačiek

Vek (roky)	Hmotnosť* (kg)	Dávka†									
		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 mesiac	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mesiac	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mesiac	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mesiac	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mesiac	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mesiac	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. percentil pre chlapcov z grafov rastu WHO (0 – 10 rokov) a Spojeného kráľovstva (11 – 18 rokov)

†Dávky menšie alebo rovnajúce sa 30 mg treba natiahnuť použitím 3 ml (červenej) perorálnej striekačky so stupnicou po 0,1 ml (1 mg). Dávky väčšie než 30 mg treba natiahnuť použitím 12 ml (bielej) perorálnej striekačky so stupnicou po 0,25 ml (2,5 mg) (tieňované políčka).

Osobitné populácie

Pediatická populácia

Transplantácia

Dávkovanie v pediatickej populácii je rovnaké ako u dospelých.

Myasthenia gravis

Dávkovanie v pediatickej populácii je rovnaké ako u dospelých.

Chronická aktívna autoimunitná hepatitída

Dávkovanie v pediatickej populácii je rovnaké ako u dospelých.

Dávka pri iných podmienkach

Dávkovanie v pediatickej populácii je rovnaké ako u dospelých.

Juvenilná idiopatická artritída

Bezpečnosť a účinnosť lieku Jayempi u detí (0 až 16 rokov) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú dostupné žiadne údaje.

Skleróza multiplex

V pediatrickej populácii neexistuje žiadne relevantné použitie lieku Jayempi pre indikáciu sklerózy multiplex.

Deti s nadváhou

Deti, ktoré sa považujú za obézne, môžu vyžadovať dávky na hornej hranici rozsahu. Odporúča sa preto dôkladné monitorovanie odpovede na liečbu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Odporúča sa monitorovať funkciu obličiek a pečene a znížiť dávku v prípade poruchy ich funkcie (pozri časť 4.2). Užívať sa má dávka na spodnej hranici rozsahu. Kontroly krvného obrazu pozri v časti 4.4.

Porucha funkcie obličiek a pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek sa má dávka znížiť na spodnú hranicu normálneho rozsahu (pozri časť 4.4).

Pacienti s deficitom TPMT

Pacienti s vrodenu nízku alebo nulovu aktivitou enzýmu tiopurín-S-metyltransferázy (TPMT) majú zvýšené riziko závažnej toxicity spôsobenej azatioprínom a celkovo vyžadujú výrazné zníženie dávky. Optimálna úvodná dávka pre homozygotných pacientov s deficitom nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.2).

Väčšina heterozygotných s deficitom TPMT dokázu tolerovať odporúčané dávky azatioprínu, ale niektorí môžu vyžadovať zníženie dávky. Dostupné sú genotypové a fenotypové testy TPMT (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity azatioprínom (pozri časť 4.4). V prípade týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15. Pred začatím liečby azatioprínom je možné zvážiť genotypové testovanie variantov NUDT15. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Liek Jayempi je určený na perorálne užívanie a pred dávkovaním sa musí pretrepať, aby sa dosiahlo jeho rozptýlenie.

Na odmeranie dávky v ml v súlade s predpísaným dávkovaním sa v obale nachádzajú dve perorálne injekčné striekačky, 3 ml (s červeným piestom) a 12 ml (s bielym piestom). Perorálne injekčné striekačky sú odstupňované s dielikmi po 0,1 ml (1 mg) a 0,25 ml (2,5 mg).

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník informoval pacienta alebo ošetrovateľa, ktorú striekačku má použiť, aby sa zabezpečilo podanie správneho objemu.

U dospelých, ktorí nemajú ťažkosti s prehĺtaním, môžu byť tuhé perorálne liekové formy vhodnejšie a praktickejšie.

Liek Jayempi sa užíva najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle alebo po konzumácii mlieka.

Každú dávku treba zapíť vodou, aby sa zabezpečilo presné a konzistentné podanie dávky do žalúdka.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo azatioprín, na 6-merkaptopurín (metabolit azatioprínu) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Akákoľvek živá vakcína, predovšetkým BCG vakcína, vakcíny proti kiahňam a žltej zimnici (pozri časť 4.5)
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Liečba liekom Jayempi pri predchádzajúcich, závažných infekciách, pri závažných poruchách funkcie pečene a kostnej drene a pri výskyte pankreatitídy sa má začať len na základe dôkladného zhodnotenia pomeru rizika a prínosu a nižšie uvedených opatrení.

Osobitnú pozornosť treba venovať monitorovaniu krvného obrazu. Keď je zrejmá klinická odpoveď, udržiavacia dávka sa v prípade potreby zníži na najnižšiu úroveň.

Azatioprín sa smie predpísať len vtedy, ak je počas liečby možné pacienta primerane monitorovať z hľadiska hematologického a hepatického účinku.

Počas prvých 8 týždňov liečby sa musí vykonať aspoň raz týždenne kompletný krvný obraz vrátane počtu krvných doštičiek. Častejšie monitorovanie sa vyžaduje:

- ak sú použité vysoké dávky
- u starších pacientov
- ak je porušená funkcia obličiek. Ak sa objaví hematologická toxicita, dávka sa musí znížiť (pozri aj časti 4.2 a 5.2)
- ak je porušená funkcia obličiek. V tomto prípade treba pravidelne monitorovať funkciu pečene, a ak sa objaví hepatická alebo hematologická toxicita, dávka sa musí znížiť (pozri aj časti 4.2 a 5.2).

Najmä u pacientov s porušenou funkciou pečene je pri užívaní azatioprínu nutné osobitné monitorovanie, keďže bolo hlásené život ohrozujúce poškodenie pečene (pozri časť 4.8). Dôležité je to najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa má azatioprín užívať len po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu.

Azatioprín je hepatotoxický, a preto sa počas liečby majú pravidelne opakovať testy funkcie pečene. Častejšie vykonávanie testu sa odporúča u pacientov s ochorením pečene a u pacientov, ktorí môžu absolvovať liečbu s možnou nežiaducou hepatotoxickou reakciou. Pacientom treba odporučiť, aby ihneď prerušili užívanie azatioprínu, ak sa objaví žltacka.

Frekvencia vyšetrení krvného obrazu môže byť po 8 týždňoch znížená a vyšetrenia sa môžu opakovať každý mesiac alebo aspoň v intervaloch nie dlhších ako 3 mesiace (maximálne štvrťročne).

Pri prvých príznakoch abnormálnej zmeny krvného obrazu sa má liečba ihneď prerušiť, keďže počet leukocytov a krvných doštičiek môže po ukončení liečby naďalej znižovať.

Pacienti užíajúci azatioprín musia byť poučení, aby okamžite informovali svojho lekára o akýchkoľvek prejavoch infekcie, nečakaných podliatinách, krvácaní alebo iných prejavoch myelosupresie.

Myelosupresia je reverzibilná, ak sa ihneď preruší užívanie azatioprínu.

Tiopurín metyltransferáza (TPMT)

Asi 10 % pacientov má zníženú aktivitu enzýmu tiopurín metyltransferáza (TPMT) v dôsledku genetického polymorfizmu. Najmä u homozygotných jednotlivcov je zhoršený rozklad azatioprínu, takže existuje vyššie riziko myelotoxických účinkov.

Tento účinok sa môže zvýšiť súbežným podávaním liekov, ktoré inhibujú enzým TPMT, ako sú olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín (pozri časť 4.5). Tiež bolo hlásené možné prepojenie medzi zníženou aktivitou TPMT a sekundárnou leukémiou a myelodyspláziou u pacientov liečených 6-merkaptopurínom (účinný metabolit azatioprínu) v kombinácii s inými cytostatikami (pozri časť 4.8). Pred liečbou sa odporúča testovanie deficitu TPMT, a to najmä pri liečbe vysokými dávkami azatioprínu, ako aj pri rýchlom zhoršení krvného obrazu.

Pacienti s variantom NUDT15

Pacienti so zdedeným zmutovaným génom NUDT15 sú pri konvenčných dávkach liečby tiopurínom vystavení zvýšenému riziku závažnej toxicity, ako je skorá leukopénia a alopecia. U týchto pacientov je vo všeobecnosti potrebné zníženie dávky, a to najmä u tých, ktorí sú homozygotmi variantu NUDT15 (pozri časť 4.2). Frekvencia NUDT15 c.415C >T má etnickú variabilitu približne 10 % u osôb pochádzajúcich z východnej Ázie, 4 % u Hispánov, 0,2 % u Európanov a 0 % u Afričanov. V každom prípade treba pozorne sledovať krvný obraz.

Leschov-Nyhanov syndróm

Z obmedzených údajov vyplýva, že azatioprín nie je účinný u pacientov s dedičnou deficienciou hypoxantín-guanín-fosforibozyl transferázy (Leschov-Nyhanov syndróm). Z tohto dôvodu sa azatioprín nemá u týchto pacientov používať.

Infekcia spôsobená vírusom varicella zoster

Infekcia spôsobená vírusom varicella zoster (VZV; ovčie kiahne a herpes zoster) sa môže stať závažnou počas podávania imunosupresív (pozri časť 4.8).

Pre začatím podávania imunosupresív má predpisujúci lekár skontrolovať, či má pacient anamnézu VZV. Pri stanovení predchádzajúcej expozície môžu byť užitočné sérologické testy.

Pacienti bez anamnézy expozície sa majú vyhnúť kontaktu s osobami s ovčimi kiahňami alebo herpes zoster. Ak je pacient vystavený VZV, je nutné venovať osobitnú pozornosť prevencii vzniku ovčích kiahní alebo herpes zoster u pacientov, a treba zväziť pasívnu imunizáciu s imunoglobulínom proti varicella zoster (VZIG).

Ak je pacient infikovaný VZV, treba prijať vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať antivírusovú liečbu, prerušenie liečby azatioprínom a podpornú starostlivosť.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

U pacientov liečených azatioprínom spolu s inými imunosupresívami bol hlásený výskyt PML, čo je oportúnna infekcia spôsobená vírusom JC (pozri časť 4.8). Pri prvých prejavoch alebo príznakoch naznačujúcich PML sa má imunosupresívna liečba prerušiť a má sa vykonať vhodné vyšetrenie na stanovenie diagnózy.

Mutagenita

U pacientov mužského aj ženského pohlavia liečených azatioprínom boli preukázané chromozomálne abnormality. Je ťažké posúdiť úlohu azatioprínu vo vývoji týchto abnormalít.

Chromozomálne abnormality, ktoré časom zmiznú, sa preukázali v lymfocytoch potomkov pacientov liečených azatioprínom. S výnimkou mimoriadne zriedkavých prípadov sa u potomkov pacientov liečených azatioprínom nepozoroval žiadny zjavný fyzický dôkaz abnormality.

Azatioprín a dlhovlnné ultrafialové (UV) žiarenie preukázali, že majú pri mnohých poruchách synergistický klastogénny účinok u pacientov liečených azatioprínom.

Karcinogenita

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane azatioprínu, existuje zvýšené riziko vzniku lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kožných karcinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho sarkómu a iných sarkómov) a karcinómu krčka maternice *in situ* (pozri časť 4.8). Zdá sa, že toto zvýšené riziko súvisí so stupňom a s trvaním imunosupresie. Bolo hlásené, že vysadenie imunosupresie môže viesť k čiastočnej regresii lymfoproliferatívnej poruchy.

Liečebný režim obsahujúci viac imunosupresív (vrátane tiopurínov) sa má preto používať opatrne, pretože by to mohlo viesť k lymfoproliferatívnym poruchám, pričom bolo hlásené, že niektoré poruchy viedli k úmrtiu. Kombinácia viacerých imunosupresív podávaných súbežne zvyšuje riziko lymfoproliferatívnych porúch súvisiacich s Epsteinovým-Barrovým vírusom (EBV).

U pacientov s IBD, ktorí užívali azatioprín súbežne s anti-TNF liekmi, bol hlásený hepatosplenický lymfóm T buniek.

U pacientov, ktorým sú podávané viaceré imunosupresíva, môže existovať riziko nadmernej imunosupresie. Táto liečba sa má preto udržiavať na najnižšej účinnej dávke.

Rovnako ako u pacientov s vysokým rizikom rozvoja rakoviny kože je nutné obmedziť expozíciu slnečnému žiareniu a UV žiareniu a pacienti majú nosiť ochranný odev a používať opaľovacie prípravky s vysokým ochranným faktorom na minimalizovanie rizika rakoviny kože a fotosenzitivity (pozri aj časť 4.8).

Syndróm aktivácie makrofágov

Syndróm aktivácie makrofágov (MAS) je známa, život ohrozujúca porucha, ktorá sa môže vyvinúť u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, najmä so zápalovým ochorením čriev (IBD), čím by sa mohla zvýšiť náchylnosť na vznik tohto ochorenia pri použití azatioprínu. Ak vznikne MAS alebo je podozrenie na MAS, treba čo najskôr pacienta vyhodnotiť a začať liečbu, pričom liečba azatioprínom sa má ukončiť. Lekári majú venovať pozornosť príznakom infekcie, ako je EBV a cytomegalovírus (CMV), pretože sú to známe spúšťače MAS.

Opatrenia týkajúce sa teratogenicity/antikoncepčné opatrenia

V predklinických štúdiách bol azatioprín mutagénny a teratogénny (pozri časť 5.3). Keďže existujú protichodné zistenia o teratogénnom potenciáli azatioprínu u ľudí, musia v priebehu liečby a po dobu najmenej šesť mesiacov po ukončení liečby azatioprínom mužský aj ženský pacienti v reprodukčnom veku používať antikoncepčné metódy. To platí aj pre pacientov s poruchou fertility v dôsledku chronickej urémie, keďže sa ich stav po transplantácii zvyčajne vráti do normálu. Bolo hlásené, že azatioprín interferuje s účinnosťou vnútromaternicových antikoncepčných prostriedkov (teliesko alebo medené teliesko v tvare T). Preto sa odporúča používať iné alebo ďalšie antikoncepčné metódy (pozri aj časť 4.6).

Neuromuskulárne blokátory

Osobitná opatrnosť je potrebná v prípade, ak sa azatioprín podáva súbežne s neuromuskulárnymi blokátormi, ako sú atrakúrium, rokurónium, cisatrakúrium a suxametónium (známe aj ako sukcinylcholín) (pozri časť 4.5). Anestéziológovia musia skontrolovať, či ich pacientom nebol pred operáciou podaný azatioprín.

Očkovanie

Očkovanie živými vakcínami môže u imunokompromitovaných pacientov spôsobiť infekcie. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby pacientom nebola podávaná živá vakcína po dobu najmenej 3 mesiacov od ukončenia liečby azatioprínom (pozri časť 4.5).

Ribavirín

Súbežné užívanie ribavirínu a azatioprínu sa neodporúča. Ribavirín môže znížiť účinnosť azatioprínu a zvýšiť úroveň toxicity azatioprínu (pozri časť 4.5).

Myelosupresíva

Pri súbežnom užívaní azatioprínu a myelosupresív treba znížiť dávku.

Pomocné látky

Benzoan sodný

Tento liek obsahuje 1,5 mg benzoanu sodného v každom 1 ml, čo zodpovedá 300 mg/200 ml.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vakcíny

Imunosupresívna aktivita azatioprínu môže viesť k atypickej a možnej škodlivej odpovedi na živé vakcíny. Z tohto dôvodu sa odporúča, aby pacientom neboli podávané živé vakcíny po dobu najmenej 3 mesiacov od ukončenia liečby azatioprínom (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu, nesmú byť očkovaní živými vakcínami, keďže sú vystavení riziku infekcie zo živej vakcíny (pozri časť 4.4).

Pravdepodobná je znížená imunitná odpoveď na neaktivované a anatoxínové vakcíny. Takáto odpoveď bola pozorovaná na vakcínu proti hepatitíde B u pacientov liečených kombináciou azatioprínu a kortikosteroidov. Úspešnosť zaočkovania preto treba vždy kontrolovať stanovením titra. Malá klinická štúdia ukázala, že štandardné terapeutické dávky azatioprínu nemajú škodlivý vplyv na imunitnú odpoveď na polyvalentnú pneumokokovú vakcínu (čo bolo stanovené na základe priemernej antikapsulárnej špecifickej koncentrácie protilátok).

Účinky súbežne podávaných liekov na azatioprín

Ribavirín

Ribavirín inhibuje enzým inozín-monofosfát-dehydrogenázu (IMPDH), čo vedie k nižšej tvorbe aktívnych 6-tioguanínových nukleotidov. Po súbežnom podávaní azatioprínu a ribavirínu bola hlásená závažná myelosupresia, preto sa súbežné podávanie neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Cytostatiká/myelosupresíva

Ak je to možné, má sa vyhnúť súbežnému podávaniu cytostatík alebo liekov, ktoré môžu mať myelosupresívny účinok, ako napr. penicilamín (pozri časť 4.4). Existujú protichodné klinické hlásenia interakcií medzi azatioprínom a trimetoprimom/sulfametoxazolom, ktoré viedli k závažným hematologickým abnormalitám.

Boli hlásené prípady, ktoré naznačujú, že hematologické abnormality môžu vznikáť z dôvodu súbežného podávania azatioprínu a inhibítorov ACE.

Predpokladá sa, že cimetidín a indometacín môžu mať myelosupresívne účinky, ktoré sa môžu zosilniť súbežným podávaním azatioprínu.

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol a iné inhibítory xantínoxidázy

Aktivita xantínoxidázy je inhibovaná alopurinolom, oxipurinolom a tiopurinolom, výsledkom čoho je znížená premena biologicky aktívnej kyseliny 6-tioinozínovej na biologicky neaktívnu kyselinu 6-tiomočovú. V prípade súbežného podávania alopurinolu, oxipurinolu a/alebo tiopurinolu so 6-merkaptopurínom alebo azatioprínom má byť dávka 6-merkaptopurínu a azatioprínu znížená na jednu štvrtinu pôvodnej dávky (pozri časť 4.2).

Na základe predklinických údajov, ďalšie inhibítory xantínoxidázy, ako je febuxostát, môžu predĺžiť účinok azatioprínu, čo môže mať za následok výraznejší útlm kostnej drene. Súbežné podávanie sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii dostatočné údaje na určenie primeraného zníženia dávky azatioprínu.

Aminosalicylátové deriváty

Existuje dôkaz *in vitro* a *in vivo*, že aminosalicylátové deriváty (napr. olsalazín, mesalazín alebo sulfasalazín) inhibujú enzým TPMT. Preto môže byť potrebné pri súbežnom podávaní s aminosalicylátovými derivátmi zväziť nižšie dávky azatioprínu (pozri tiež časť 4.4).

Metotrexát

Metotrexát 20 mg/m² perorálne zvýšil AUC 6-merkaptopurínu o približne 31 % a metotrexát 2 alebo 5 g/m² intravenózne zvýšil AUC 6-merkaptopurínu o 69 % a 93 %, v tomto poradí. Preto, ak sa azatioprín podáva súbežne s vysokými dávkami metotrexátu, dávka sa má upraviť tak, aby sa zachoval vhodný počet bielych krviniek.

Účinky azatioprínu na súbežne podávané lieky

Antikoagulanciá

Hlásilo sa zníženie antikoagulačného účinku warfarínu pri súbežnom podávaní s azatioprínom.

Neuromuskulárne blokátory

Existuje klinický dôkaz, že azatioprín antagonizuje účinok nedepolarizujúcich relaxancií svalstva. Experimentálne údaje potvrdzujú, že azatioprín ruší neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi látkami a ukazujú, že azatioprín zosilňuje neuromuskulárnu blokádu vyvolanú depolarizujúcimi látkami (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pri pokusoch na zvieratách sa v dôsledku azatioprínu objavili malformácie. V štúdiách na zvieratách bol azatioprín teratogénny a embryotoxický (pozri časť 5.3). Dôkazy o teratogenite azatioprínu u ľudí nie sú jednoznačné. Azatioprín sa smie užívať počas gravidity len po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu.

Počas užívania azatioprínu musia mužský aj ženský pacienti v reprodukčnom veku používať antikoncepčné metódy. Muži by nemali splodiť dieťa počas liečby a najmenej 6 mesiacov po skončení liečby. To platí aj pre pacientov s poruchou fertility v dôsledku chronickej urémie, keďže sa ich stav po transplantácii zvyčajne vráti do normálu.

Prípadové správy ukazujú, že vnútromaternicové telieska (IUD) (teliesko alebo medené teliesko v tvare T) môžu počas liečby azatioprínom zlyhať. Preto sa odporúča používať iné alebo ďalšie antikoncepcné metódy.

Je známe, že cez placentu a plodový obal prechádza značné množstvo azatioprínu a jeho metabolitov, a prenáša sa preto z matky na plod.

Zmeny krvného obrazu (leukopénia a/alebo trombocytopenia) boli hlásené u určitého počtu novorodencov, ktorých matky dostali azatioprín počas tehotenstva. Počas tehotenstva sa odporúča zvýšená opatrnosť pri hematologickom monitorovaní matky.

U novorodencov po intrauterinnej expozícii azatioprínu v kombinácii s prednizónom bolo pozorované dočasné zníženie imunitnej odpovede. V prípadoch liečby azatioprínom, a najmä v kombinácii s kortikosteroidmi, sa pozorovalo spomalenie vnútromaternicového rastu plodu, predčasný pôrod a nízka pôrodná hmotnosť. Objavili sa tiež hlásenia spontánneho potratu po expozícii azatioprínu buď matky alebo otca.

Chromozomálne abnormality, ktoré časom zmiznú, sa preukázali v lymfocytoch potomkov pacientov liečených azatioprínom. S výnimkou mimoriadne zriedkavých prípadov sa u potomkov pacientov liečených azatioprínom nepozoroval žiadny zjavný fyzický dôkaz abnormality.

Dojčenie

6-merkaptopurín, aktívny metabolit azatioprínu, bol identifikovaný v kolostre a materskom mlieku žien liečených azatioprínom. Dojčenie a súčasné užívanie azatioprínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa liečbe azatioprínom nedá vyhnúť, dojčenie je potrebné ukončiť.

Fertilita

Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje o možnom vplyve azatioprínu na fertilitu žien a mužov (pozri časť 4.4).

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jayempi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce reakcie zahŕňajú depresiu funkcie kostnej drene, vyjadrenú ako leukopénia a trombocytopenia, vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie, život ohrozujúce poškodenie pečene, precitlivosť, Stevenson-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$) (vrátane izolovaných prípadov) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie (u príjemcov transplantátu, ktorí sú liečení azatioprínom v kombinácii s inými imunosupresívami)

	Menej časté	Vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie (u ostatných pacientov)
	Veľmi zriedkavé	Po užití azatioprínu v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) spôsobenej vírusom JC (pozri časť 4.4).
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Zriedkavé	Novotvary vrátane lymfoproliferatívnych ochorení, kožných karcinómov (malígneho melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho a iných sarkómov), rakoviny maternice, rakoviny krčka maternice, akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplastického syndrómu (pozri tiež časť 4.4)
	Veľmi zriedkavé	Hepatosplenický lymfóm T-buniek (u pacientov s IBD súčasne užívajúcich iné lieky proti TNF)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	leukopénia
	Časté	Trombocytopénia
	Menej časté	Anémia
	Zriedkavé	Agranulocytóza, pancytopénia, aplastická anémia, megaloblastická anémia a porucha funkcie kostnej drene
	Veľmi zriedkavé	hemolytická anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivosť
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Pneumonitída (reverzibilná)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, vracanie
	Menej časté	Pankreatitída
	Veľmi zriedkavé	Kolitída, divertikulitída a perforácia čreva u príjemcov transplantátu, hnačka (závažná) u pacientov so zápalovým ochorením čriev
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Cholestáza
	Zriedkavé	Poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Alopécia
	Neznáme	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), fotosenzibilná reakcia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Abnormálne výsledky testov pečene

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy

Pacienti liečení azatioprínom samostatne alebo v kombinácii s inými imunosupresívami, najmä kortikosteroidmi, preukázali zvýšenú citlivosť na vírusové, plesňové a bakteriálne infekcie vrátane závažných a atypických infekcií ovčimi kiahňami, herpes zoster a inými infekčnými patogénmi (pozri časť 4.4).

Benigne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cýst a polypov)

Riziko rozvoja non-Hodgkinovho lymfómu a iných nádorových ochorení, najmä kožných racinómov (melanómu a iných karcinómov), sarkómov (Kaposiho a iných sarkómov) a rakoviny krčka maternice *in situ* sa zvyšuje u pacientov, ktorí dostávajú imunosupresíva, a to najmä u príjemcov transplantátov dostávajúcich agresívnu liečbu, a takáto liečba sa má udržiavať na najnižších účinných hladinách (pozri časť 4.4). Zdá sa, že zvýšené riziko vzniku non-Hodgkinovho lymfómu u imunosupresívnych pacientov s reumatoidnou artritídou v porovnaní s bežnou populáciou je spojené, aspoň čiastočne, so samotným ochorením.

Zriedkavo boli hlásené prípady akútnej myeloidnej leukémie a myelodysplázie (niektoré v spojení s chromozómovými abnormalitami).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Najčastejšou nežiaducou reakciou na azatioprín je obvykle reverzibilná depresia funkcie kostnej drene závislá od dávky, najčastejšie prejavenu ako leukopénia, ale niekedy tiež ako trombocytopénia a anémia a len zriedkavo ako agranulocytóza, pancytopénia a aplastická anémia.

Tie sa vyskytujú najmä u pacientov s predispozíciou na myelosupresiu, ako sú pacienti s deficitom TPMT a poruchou funkcie obličiek a pečene, a u pacientov, u ktorých neuspelo zníženie dávky azatioprínu pri súčasnej liečbe alopurinolom.

V súvislosti s liečbou azatioprínom sa objavila reverzibilná, od dávky závislá makrocytóza a zvýšenie obsahu hemoglobínu v červených krvinkách. Taktiež sa pozorovali zmeny megaloblastickej kostnej drene, ale závažná megaloblastická anémia a erytroidná hypoplázia sú zriedkavé.

Poruchy imunitného systému

Po podaní azatioprínu sa zriedkavo popisalo niekoľko odlišných klinických syndrémov, ktoré sa zdajú byť idiosynkratickými prejavmi precitlivenosti. Klinické príznaky zahŕňajú celkovú malátnosť, závrat, nauzeu, vracanie, hnačku, horúčku, zimnicu, exantém, nodóznny erytém, vaskulitídu, myalgiu, artralgiu, hypotenziu, poruchu funkcie obličiek, poruchu funkcie pečene a cholestázu. V mnohých prípadoch opakované vyšetrenia potvrdili spojenie s azatioprínom.

Reakcie z precitlivenosti a iná výrazná patológia mohli viesť k veľmi zriedkavým hláseným úmrtiam.

Okamžité vysadenie azatioprínu a vo vhodných prípadoch podanie podpornej liečby obehového systému, viedlo vo väčšine prípadov k zotaveniu. Po reakcii z precitlivenosti na azatioprín sa má s opatrnosťou a individuálne zvážiť potreba pokračovania podávania azatioprínu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Poruchy gastrointestinálneho traktu sa po perorálnom podaní azatioprínu objavili primárne vo forme nauzey.

Menšia časť pacientov mala po prvej dávke azatioprínu nauzeu. Na zmiernenie nauzey by sa mala dávka podávať po jedle.

U pacientov liečených azatioprínom sa vyskytla pankreatitída, hlavne u pacientov po transplantácii obličiek a u pacientov s diagnózou zápalového ochorenia čriev. Je ťažké pripísať pankreatitídu podávaniu jedného konkrétneho lieku, aj keď opakovaná expozícia v niektorých prípadoch potvrdila súvislosť s azatioprínom.

Závažné komplikácie, vrátane kolitídy, divertikulitídy a perforácie čreva boli hlásené u pacientov po transplantácii užívajúcich imunosupresívnu liečbu. Príčinná súvislosť však nie je jednoznačne známa, vplyv môžu mať vysoké dávky kortikosteroidov.

U pacientov so zápalovým ochorením čriev liečených azatioprínom, bola hlásená závažná hnačka, rekurentná po opakovanej expozícii. V prípade zhoršenia príznakov u týchto pacientov treba zvážiť možnú príčinnú súvislosť s liečbou azatioprínom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Cholestáza závislá od dávky a zhoršenie pečeňových testov sa občas vyskytujú v súvislosti s liečbou azatioprínom a po vysadení liečby sú obyčajne reverzibilné. Toto môže súvisieť s príznakmi reakcie z precitlivenosti.

Zriedkavé, ale život ohrozujúce poškodenie pečene spojené s dlhodobým užívaním azatioprínu bolo popísané hlavne u pacientov po transplantácii. Histologické nálezy zahŕňajú sínusoidálnu dilatáciu, pelióznu hepatitídu, venookluzívne ochorenie a nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu. V niektorých prípadoch výsledkom vysadenia azatioprínu bolo buď prechodné, alebo trvalé zlepšenie histologických parametrov, ako aj príznakov súvisiacich s ochorením pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Vypadávanie vlasov bolo popísané pri monoterapii, ako aj pri kombinovanej liečbe azatioprínom. V mnohých prípadoch tento stav odznel spontánne aj napriek pokračujúcej liečbe. Vzťah medzi alopeciou a liečbou azatioprínom je stále nejasný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najčastejším príznakom predávkovania azatioprínom je myelosupresia s poruchou krvného obrazu, ktorá býva maximálne po 9 až 14 dňoch. Hlavnými príznakmi myelosupresie sú ulcerácie v ústach a hrdle, podliatiny, horúčka neznámej etiológie a nevysvetliteľné infekcie.

Ďalej sa môže objaviť spontánne krvácanie a extrémna únava. Tieto príznaky sú pravdepodobnejšie po dlhodobom miernom predávkovaní než po jednorazovom akútnom predávkovaní.

Bol hlásený prípad pacienta, ktorý užil jednorazovú dávku 7,5 g azatioprínu. Akútnymi príznakmi tohto predávkovania boli nauzea, vracanie a hnačka, po ktorých nasledovala mierna leukopénia a mierne abnormality vo funkcii pečene. Zotavenie bolo bez komplikácií.

Liečba

Keďže neexistuje žiadne špecifické antidotum, má sa dôkladne monitorovať krvný obraz a v prípade potreby sa má iniciovať vhodná symptomatická liečba spolu s príslušnou krvnou transfúziou.

Aktívne opatrenia (ako napr. použitie aktívneho uhlia) budú pravdepodobne účinné len vtedy, ak sa vykonajú do 60 minút od požitia.

Azatioprín je čiastočne dialyzovateľný. A predsa prínos dialýzy u pacientov, ktorí užili nadmernú dávku, nie je známy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva,
ATC kód: L04AX01

Mechanizmus účinku

Azatioprín je neaktívny prekurzor 6-merkaptopurínu (6-MP), ktorý pôsobí ako purínový antagonist a vyžaduje bunkovú absorpciu a vnútrobunkový anabolizmus na tioguanínové nukleotidy (TGN) pre imunosupresiu. TGN a iné metabolity (napríklad 6-metyl-merkaptopurínové ribonukleotidy)

inhibujú *de novo* purínovú syntézu a vzájomné konverzie purínových nukleotidov. TGN sú tiež zabudované do nukleových kyselín, čo prispieva k imunosupresívnym účinkom lieku. Ďalšie potenciálne mechanizmy azatioprínu zahŕňajú:

- Inhibíciu väčšieho počtu dráh biosyntézy nukleových kyselín, čo pôsobí proti proliferácii a aktivite buniek, ktoré sú zapojené do imunitnej odpovede (lymfocyty B a T).

Vzhľadom na tieto mechanizmy môže byť terapeutický účinok azatioprínu evidentný až po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch liečby (pozri časť 4.2).

Na rozdiel od 6-MP aktivita metabolitu azatioprínu 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol nebola jednoznačne definovaná. Vo viacerých systémoch sa však zdá, že mení aktivitu azatioprínu v porovnaní s 6-MP.

V kontrolnej štúdiu u pacientov s myasténiou gravis sa preukázalo, že azatioprin (2,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) v kombinácii s prednizolónom je výrazne lepší v porovnaní s prednizolónom a placebom, pokiaľ ide o zlyhanie liečby. Ďalej šetrný účinok glukokortikosteroidov bol pozorovaný po 15 mesiacoch. Po 36 mesiacoch 63 % zo skupiny s azatioprinom nevyžadovalo ďalšie glukokortikosteroidy v porovnaní s 20 % v skupine s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia azatioprínu je neúplná a premenlivá. Priemerná hodnota absolútnej biologickej dostupnosti 6-MP po podaní 50 mg azatioprínu je 47 % (rozsah: 27 – 80 %). Rozsah absorpcie azatioprínu je podobný v celom gastrointestinálnom trakte vrátane žalúdka, lačníka a slepého čreva. Rozsah absorpcie 6-MP po podaní azatioprínu je však premenlivý a medzi miestami absorpcie sa líši, pričom najvyšší rozsah absorpcie je v lačníku, potom v žalúdku a nakoniec v slepom čreve.

V porovnávacej štúdiu biologickej dostupnosti u zdravých dospelých dobrovoľníkov (n = 29) sa preukázalo, že 50 mg perorálnej suspenzie azatioprínu je biologicky rovnocenných s referenčnou 50 mg tabletou pre AUC, ale nie C_{max} . Priemerná (90 % CI) C_{max} pri perorálnej suspenzii bola o 12 % (93 % – 135 %) vyššia než pri tablete, hoci rozsah pozorovaní C_{max} bol viac-menej rovnaký pre perorálnu suspenziu a tabletu; 5,7 – 40,0 a 4,4 – 39,5 ng/ml, v uvedenom poradí.

Aj keď neboli študované interakcie s jedlom, vykonali sa farmakokinetické štúdie zamerané na 6-merkaptopurín, ktoré sú relevantné pre azatioprin. Priemerná relatívna biologická dostupnosť 6-merkaptopurínu bola približne o 26 % nižšia po podaní s jedlom a mliekom v porovnaní s podaním nalačno.

6-merkaptopurín nie je stabilný v mlieku z dôvodu prítomnosti xantínoxidázy (30 % degradácia do 30 minút) (pozri časť Biotransformácia). Azatioprin sa má užívať najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle alebo po konzumácii mlieka (pozri časť 4.2).

Neexistuje korelácia medzi koncentraciami azatioprínu v plazme a 6-merkaptopurínom a terapeutickou účinnosťou alebo toxicitou azatioprínu.

Distribúcia

Azatioprin sa rýchlo distribuuje do celého tela. Objem distribúcie v ustálenom stave (V_{dss}) azatioprínu je neznámy. Priemerný (\pm SD) zdanlivý V_{dss} pre 6-MP je 0,9 (\pm 0,8) l/kg, aj keď to môže byť podhodnotený odhad, pretože 6-MP sa metabolizuje v celom tele a nielen v pečeni. Približne 30 % azatioprínu sa viaže na bielkoviny v plazme.

Azatioprin a jeho metabolity prechádzajú centrálnym nervovým systémom. Koncentrácia 6-MP po intravenóznom alebo perorálnom podaní je v mozgovomiechovom moku nízka alebo zanedbateľná.

Biotransformácia

Azatioprín sa *in vivo* rýchlo metabolizuje prostredníctvom glutatión S-transferázy na 6-MP a 1-metyl-4-nitro-5-tiomidazol. 6-MP rýchlo prechádza bunkovými membránami a rozsiahlo sa metabolizuje mnohými viacstupňovými metabolickými procesmi na aktívne a neaktívne metabolity, pričom žiadny enzým nie je predominantne aktívny. Z dôvodu komplexného metabolizmu nevysvetľuje inhibícia jedného enzýmu všetky prípady nedostatočnej účinnosti a/alebo myelosupresie. Prevládajúce enzýmy zodpovedné za metabolizmus 6-MP alebo jeho metabolity sú polymorfná enzýmová tiopurínová metyltransferáza (TPMT) (pozri časti 4.4 a 4.5), xantínoxidáza (pozri časti 4.5 a 5.2), inozínmonofosfátová dehydrogenáza (IMPDH) (pozri časť 4.5) a hypoxantínguanínová fosforibozyltransferáza (HPRT). Ďalšie enzýmy zúčastňujúce sa tvorby aktívnych a neaktívnych metabolitov sú guanozínmonofosfátová syntetáza (GMPS, ktorá tvorí TGN) a inozíntrifosfátová pyrofosfatáza (ITPáza).

Azatioprín sa tiež metabolizuje pomocou aldehydovej oxidázy, kedy sa tvorí 8-hydroxyazatioprín, ktorý môže byť aktívny. Ďalšími metabolickými procesmi sa tvoria aj viaceré neaktívne metabolity.

Existujú náznaky, že polymorfizmus v génoch kódujúcich rôzne enzýmové systémy zúčastňujúce sa na metabolizme azatioprínu môže predpovedať nežiaduce reakcie pri liečbe azatioprínom.

Tiopurínová metyltransferáza (TPMT)

Aktivita TPMT inverzne súvisí s koncentráciou tioguanínových nukleotidov červených krviniek derivovaných z 6-merkaptopurínu, pričom vyššie koncentrácie tioguanínových nukleotidov spôsobujú väčší pokles počtov bielych krviniek a neutrofilov. U osôb s deficitom TPMT sa rozvíjajú veľmi vysoké cytotoxické koncentrácie tioguanínových nukleotidov.

Genotypové testovanie môže určiť alelický vzor pacienta. Aktuálne 3 alely – TPMT*2, TPMT*3A a TPMT*3C – zodpovedajú približne 95 % osôb so zníženými úrovňami aktivity TPMT. Približne 0,3 % (1:300) pacientov má dve nefunkčné (homozygotne deficitné) alely génu TPMT a má malú alebo nemá žiadnu detegovateľnú enzýmovú aktivitu. Približne 10 % pacientov má jednu nefunkčnú (homozygotnú) alelu TPMT, čo vedie k nízkej alebo strednej aktivite TPMT, a 90 % osôb má normálnu aktivitu TPMT s dvomi funkčnými alelami. V prípade skupiny približne 2 % osôb to môže viesť k veľmi vysokej aktivite TPMT. Fenotypové testovanie určuje úroveň tiopurínových nukleotidov alebo aktivitu TPMT v červených krvinkách a môže byť tiež informatívne (pozri časť 4.4).

Eliminácia

Polčas rozpadu v plazme je 3 až 5 hodín. Po perorálnom podaní 100 mg ³⁵S-azatioprínu sa 50 % rádioaktivity vylúčilo v moči počas 24 hodín a 12 % v stolici po uplynutí 48 hodín. Hlavnou zlúčeninou v moči bol neaktívny oxidovaný metabolit kyselina tiomočová. Menej ako 2 % sa vylúčilo v moči ako azatioprín alebo 6-MP. U zdravých jedincov sa azatioprín eliminuje rýchlo s celkovým klírensom väčším ako 3 l/min. Neexistujú žiadne údaje o renálnom klírense ani polčase rozpadu azatioprínu. Renálny klírens 6-MP je 191 ml/min/m² a polčas rozpadu 6-MP je 0,9 hod, v uvedenom poradí.

6-merkaptopurín bol identifikovaný v kolostre a materskom mlieku žien liečených azatioprínom (6-merkaptopurín je vylučovaný do materského mlieka v koncentráciách 3,4 ng/ml až 18 ng/ml).

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších osôb sa nevykonali žiadne osobitné štúdie (pozri časť 4.2).

Deti s nadváhou

V klinickom skúšaní vykonanom v USA sa 18 detí vo veku 3 až 14 rokov rovnomerne rozdelilo do dvoch skupín, pričom hlavným faktorom bola skutočnosť, či je pomer telesnej hmotnosti k výške väčší alebo menší než 75. percentil. Každé dieťa dostávalo udržiavaciu liečbu 6-MP a dávkovanie bolo vypočítané na základe plochy povrchu ich tela. Priemerná hodnota AUC (0 až ∞) 6-MP v skupine nad 75. percentilom bola 2,4 násobne nižšia ako v skupine pod 75. percentilom.

Preto deti s nadváhou môžu za určitých okolností vyžadovať dávky azatioprínu na hornej hranici rozsahu dávok a odporúča sa dôkladné sledovanie odpovede na liečbu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Štúdie s azatioprínom preukázali, že nie je žiadny rozdiel vo farmakokinetických vlastnostiach 6-MP u uremických pacientov v porovnaní s pacientmi po transplantácii obličiek. Keďže sa vie iba málo o aktívnych metabolitoch azatioprínu pri poruche funkcie obličiek, u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa má zvážiť podávanie nižších dávok (pozri časť 4.2).

Azatioprín a/alebo jeho metabolity sa odstraňujú hemodialýzou, pričom približne 45 % rádioaktívnych metabolitov sa odstráni počas dialýzy trvajúcej 8 hodín.

Porucha funkcie pečene

V prípade poruchy funkcie pečene je metabolizmus azatioprínu zmenený. Premena na aktívnu formu je obmedzená. Eliminácia metabolitov je však znížená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Štúdiá s azatioprínom sa vykonala v skupine pacientov po transplantácii obličiek. Pacienti boli rozdelení do troch skupín: pacienti bez ochorenia pečene, pacienti s poruchou funkcie pečene (ale bez cirhózy) a pacienti s poruchou funkcie pečene a cirhózou. Táto štúdiá preukázala, že hladina 6-merkaptopurínu bola 1,6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene (ale bez cirhózy) a 6-násobne vyššia u pacientov s poruchou funkcie pečene a cirhózou v porovnaní s pacientmi bez ochorenia pečene. Preto sa má zvážiť podávanie znížených dávok pacientom so zhoršenou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčná toxicita

Štúdie embryotoxicity azatioprínu preukázali teratogenitu alebo embryoletalitu u rôznych živočíšnych druhov. U králikov viedla dávka 5 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti/deň ku kostrovým abnormalitám. U myší a potkanov boli dávky od 1 do 2 mg/kg telesnej hmotnosti/deň pre embryá letálne.

Mutagenita

Azatioprín bol mutagénny vo viacerých *in vitro* a *in vivo* testoch genotoxicity.

Karcinogenita

V dlhodobých štúdiách karcinogenity azatioprínu na myšiach a potkanoch sa pri dávkach, ktoré boli až 2-násobkom ľudskej terapeutickej dávky, pozoroval zvýšený výskyt lymfosarkómu (u myší) a epiteliálnych nádorov a karcinómov (u potkanov) a pri nižších dávkach u imunokompromitovaných myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzoan sodný (E 211)
sukralóza (E 955)
banánová príchuť
monohydrát kyseliny citrónovej
mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karmelózy
xantánová guma
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení: 12 týždňov

6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú (pozri časť 6.6).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z jantárového skla typu III s detským bezpečnostným uzáverom s poistným krúžkom (z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s expandovanou polyetylénovou podložkou) obsahujúca 200 ml perorálnej suspenzie.

Každé balenie obsahuje jednu fľašku, HDPE nadstavec na fľašku, 3 ml polyetylénovú striekačku na perorálne dávkovanie s červeným piestom (s 0,1 ml dielikmi stupnice) a 12 ml polyetylénovú striekačku na perorálne dávkovanie s bielym piestom (s 0,25 ml dielikmi stupnice).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každý, kto zaobchádza s liekom Jayempi, si má umyť ruky pred podaním dávky a po podaní dávky. Rodičia a opatrovatelia majú pri manipulácii s liekom Jayempi použiť jednorazové rukavice na zníženie rizika expozície.

Musí sa zabrániť kontaktu s kožou alebo sliznicou. Ak sa liek Jayempi dostane do kontaktu s kožou alebo sliznicou, okamžite treba dôkladne umyť zasiahnuté miesto mydlom a vodou. Rozliaty liek sa musí ihneď utrieť.

Ženy, ktoré sú tehotné, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré dojčia, nemajú manipulovať s liekom Jayempi.

Rodičov, opatrovateľov a pacientov treba informovať, aby liek Jayempi uchovávali mimo dosahu detí, najlepšie v zamknutej skrinke. Náhodné požitie lieku môže byť pre deti smrteľné.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu neporušenosti lieku a minimalizovanie rizika náhodného rozliatia.

Fľašku treba pretrepať, aby sa zaistilo dobré zmiešanie perorálnej suspenzie.

Likvidácia

Liek Jayempi je cytotoxický. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1557/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Jayempi 10 mg/ml perorálna suspenzia
azatioprín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg azatioprínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: benzoan sodný (E 211). Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia

Jedna fľaška

Jeden nadstavec na fľašku

Jedna 3 ml dávkovacia striekačka (červený piest)

Jedna 12 ml dávkovacia striekačka (biely piest)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Užívajte podľa pokynov lekára pomocou priloženej dávkovacej striekačky.

Pred použitím fľaškou potraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: s liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Zlikvidujte 12 týždňov po prvom otvorení.

Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1557/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jayempi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Jayempi 10 mg/ml perorálna suspenzia
azatioprín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg azatioprínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: benzoan sodný (E 211). Ďalšie informácie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálna suspenzia
200 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Užívajte podľa pokynov lekára pomocou priloženej dávkovacej striekačky.
Pred použitím fľaškou potraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický: s liekom manipulujte opatrne.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte 12 týždňov po prvom otvorení.
Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1557/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jayempi 10 mg/ml perorálna suspenzia azatioprín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Jayempi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Jayempi
3. Ako užívať liek Jayempi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Jayempi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Jayempi a na čo sa používa

Liek Jayempi 10 mg/ml perorálna suspenzia obsahuje liečivo azatioprín. Patrí do skupiny liekov nazývaných imunosupresíva.

Tieto lieky znižujú aktivitu vášho imunitného systému (obranyschopnosť tela).

Liek Jayempi sa používa na:

- zabránenie vášmu telu, aby odmietlo transplantovaný orgán. Na tento účel sa liek Jayempi obvykle používa s ďalšími imunosupresívami,
- liečbu niektorých dlhodobých ochorení, keď imunitný systém reaguje proti vášmu telu. Liek Jayempi sa obvykle používa v kombinácii so steroidmi alebo inými protizápalovými liekmi. K týmto ochoreniam patria:
 - závažná reumatoidná artritída alebo chronická polyartritída (dlhodobý chronický zápal viacerých kĺbov), ktorá sa nedá liečiť inými liekmi,
 - chronické zápalové ochorenia čreva (ochorenia čreva, ako je Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída),
 - chronický zápal pečene (autoimunitná hepatitída), ochorenie pečene,
 - systémový lupus erythematosus (ochorenie, pri ktorom imunitný systém útočí na rôzne orgány),
 - dermatomyozitída (zhoršenie zápalu svalov spolu s kožnou vyrážkou),
 - polyarteritis nodosa (zápal krvných ciev),
 - pemfigus vulgaris a bulózne pemfigoid (pluzgierové ochorenia kože),
 - Behçetova choroba (opakujúci sa zápal, najmä očí a sliznice ústnej dutiny a genitálií),
 - refraktérna autoimunitná hemolytická anémia (ochorenie krvi, pri ktorom sú zničené červené krvinky),
 - chronická refraktérna idiopatická trombocytopenická purpura (podkožné krvácanie v dôsledku poškodenia doštičiek a zníženia ich počtu),
- liečbu opätovne sa vyskytujúcej sklerózy multiplex,
- liečbu generalizovanej myastenie gravis (ochorenie, ktoré postihuje nervy a spôsobuje slabosť svalov). V niektorých prípadoch sa liek Jayempi na začiatku liečby podáva so steroidom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Jayempi

Neužívajte Jayempi

- ak ste **alergický** na azatioprín, na iný liek nazývaný merkaptopurín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak dojčíte,
- ak ste v boli nedávnej dobe zaočkovaný živou vakcínou, ako je vakcína proti tuberkulóze (BCG), proti kiahňam, MMR alebo žltej zimnici.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Jayempi, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte závažnú infekciu,
- ak máte závažné ochorenie pečene,
- ak máte ochorenie kostnej drene alebo pankreasu,
- ak trpíte ochorením známym ako Leschov-Nyhanov syndróm (dedičnou deficienciou enzýmu hypoxantín-guanín-fosforibozyl transferáza),
- ak máte ochorenie, pri ktorom vaše telo produkuje príliš málo enzýmu nazývaného tiopurín metyltransferáza (TPMT),
- ak užívate lieky ako mesalazín, olsalazín alebo sulfasalazín (používané na liečbu ulceróznej kolitídy),
- ak užívate lieky, ktoré ovplyvňujú funkciu kostnej drene (na tvorbu krviniek), ako je penicilamín a cytotoxické lieky.

Ak sa u vás počas liečby objaví nečakané krvácanie, podliatiny alebo prejavy infekcie, ihneď informujte svojho lekára.

Infekcie

Liečba liekom Jayempi zvyšuje riziko infekcií a závažnosť týchto infekcií sa môže zhoršiť (pozri aj časť 4).

Keďže sa závažnosť ovčích kiahní (spôsobených vírusom varicella zoster VZV) môže počas užívania lieku Jayempi zhoršiť, mali by ste sa vyhnúť kontaktu s ľuďmi s ovčimi kiahňami (varicella) alebo pásovým oparom (herpes zoster).

Informujte svojho lekára, ak pridete do kontaktu s osobou, ktorá má ovčie kiahne alebo pásový opar. Váš lekár sa rozhodne, či je nutná antivírusová liečba a či máte liečbu liekom Jayempi ukončiť.

Krvné testy

Počas prvých 8 týždňov liečby budete potrebovať najmenej raz týždenne krvný test na kontrolu počtu krviniek. Možno budete potrebovať krvné testy častejšie, ak:

- užívate vysokú dávku lieku Jayempi,
- ste staršia osoba,
- máte poruchu funkcie pečene alebo obličiek.

Po 8 týždňoch sa vám má vykonávať krvný obraz raz za mesiac alebo minimálne každé 3 mesiace.

Mutácia génu NUDT15

Ak ste zdedili mutáciu génu NUDT15 (gén, ktorý hrá úlohu pri rozkladaní azatioprínu v tele), hrozí vám vyššie riziko infekcií a vypadávania vlasov, preto vám v takomto prípade môže dať lekár nižšiu dávku.

Lekár vás tiež môže požiadať o vykonanie testu na kontrolu toho, ako dobre vaše telo dokáže rozložiť tento liek. Po týchto testoch vám môže lekár zmeniť dávku.

Užívanie lieku Jayempi môže zvýšiť riziko:

- vzniku závažného stavu, ktorý sa nazýva syndróm aktivácie makrofágov (nadmerná aktivácia bielych krviniek súvisiaca so zápalom), ktorý sa zvyčajne vyskytuje u ľudí s určitými druhmi artritídy,
- vzniku nádorov, najmä ak dlhodobo dostávate imunosupresívnu liečbu pri vysokých dávkach,
- vzniku rakoviny, ako je rakovina kože spôsobená vystavením slnečnému žiareniu. Preto je potrebné vyhýbať sa nadmernému vystaveniu slnečnému žiareniu a UV svetlu, nosiť ochranný odev a používať ochranný opaľovací krém (s minimálnym ochranným faktorom (SPF) 30),
- vzniku lymfoproliferatívnych porúch (keď telo vytvára biele krvinky nazývané lymfocyty nekontrolovaným spôsobom).
Pri liečbe, ktorá zahŕňa viaceré imunosupresíva (vrátane tiopurínov, ako je azatioprín) môže tento stav viesť k smrti,
- vzniku vírusových infekcií lymfatického systému (vírus Epstein-Barrvej (EBV) súvisiaci s lymfoproliferatívnymi poruchami), najmä ak sa súčasne podáva viac imunosupresív.

Iné lieky a Jayempi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika. Je to potrebné, pretože liek Jayempi môže ovplyvniť pôsobenie niektorých iných liekov. Iné lieky môžu zároveň ovplyvniť pôsobenie lieku Jayempa:

- **ribavirín**, používaný na liečbu vírusových infekcií,
- **alopurinol, oxipurinol alebo tiopurinol** alebo iné inhibitory xantínoxidázy, ako je **febuxostat** (používa sa hlavne na liečbu dny),
- **mesalazín, olsalazín a sulfasalazín** (na liečbu chronického zápalového ochorenia čreva, ako je Crohnova choroba),
- **antikoagulanciá**, ako je **warfarín**,
- **ACE inhibítory** (ako je enalapril, lisinopril, perindopril a ramipril na liečbu vysokého krvného tlaku alebo zlyhania srdca),
- **trimetoprim so sulfametoxazolom** (antibiotiká),
- **cimetidín** (na liečbu vredov v tráviacom trakte),
- **indometacín** (na liečbu reumatoidnej artritídy),
- **penicilamín** (používaný najmä na liečbu reumatoidnej artritídy),
- **cytotoxické lieky** (na liečbu nádorov, ako je **metotrexát**),
- **očkovanie živými vakcínami** počas liečby liekom Jayempi môže byť škodlivé a treba mu zabrániť,
- **atrakúrium** alebo **suxametóniumchlorid** používaný na uvoľnenie svalstva v chirurgii,
- **infliximab** (používaný na liečbu zápalových ochorení, ako je reumatoidná artritída, ulcerózna kolitída, Crohnova choroba a psoriáza).

Pred operáciou informujte svojho lekára, že užívate azatioprín, keďže lieky na uvoľnenie svalstva môžu počas anestézie vzájomne pôsobiť s azatioprínom.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy užívajúce liek Jayempi alebo partnerky mužov, ktorí užívajú liek Jayempi, nesmú otehotnieť počas liečby a 6 mesiacov po nej. Mužskí aj ženský pacienti užívajúci liek Jayempi musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po nej. Vnútromaternicové telieska nie sú vhodné ako antikoncepcia u žien užívajúcich liek Jayempi (alebo u žien, ktorých partneri užívajú liek Jayempi).

Ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak ste tehotná, liek Jayempi smiete užívať len vtedy, keď vám to lekár odporučí. **Ak si myslíte, že ste tehotná, ihneď o tom informujte svojho lekára.**

U novorodencov, ktorých matky užívali azatioprín počas tehotenstva, môžu nastať zmeny v krvnom obraze. Počas tehotenstva sa odporúčajú pravidelné kontroly krvného obrazu.

Počas liečby liekom Jayempi **nedojčíte**. Malé množstvá môžu prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nejazdite ani neobsluhujte stroje, ak pociťujete nežiaduce reakcie alebo závraty pri užívaní tohto lieku.

Jayempi obsahuje benzoan sodný (E 211)

Tento liek obsahuje 1,5 mg benzoanu sodného (E 211) v každom ml. Benzoan sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltacku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

Jayempi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Jayempi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávka

Dávka lieku Jayempi závisí od vašej telesnej hmotnosti, ochorenia, ktoré sa lieči, výsledkov liečby a vášho celkového zdravotného stavu. Váš lekár vám stanoví primeranú dávku a počas liečby ju môže upraviť. Lekár vám určí dĺžku užívania lieku.

Na zabránenie odmietnutia orgánu po transplantácii je obvyklá úvodná dávka 5 mg na kg vašej telesnej hmotnosti/deň, ktorá sa po niekoľkých týždňoch alebo mesiacoch zníži na 1 až 4 mg na kg telesnej hmotnosti/deň.

Dávka pre iné ochorenia sa obvykle pohybuje medzi 1 až 3 mg na kg telesnej hmotnosti/deň.

Ochorenie obličiek/pečene

Ak máte ochorenie obličiek alebo pečene, vaša dávka sa môže znížiť.

Použitie u detí

Dávka pre deti a dospelých je rovnaká ako dávka pre dospelých.

Bezpečnosť a účinnosť azatioprínu u detí na liečbu chronického zápalu kĺbov (chronickej juvenilnej artritídy) a sklerózy multiplex ešte neboli stanovené. Užívanie lieku Jayempi na liečbu týchto chorôb sa preto neodporúča.

Použitie u starších pacientov

Môže sa vyžadovať nižšia dávka.

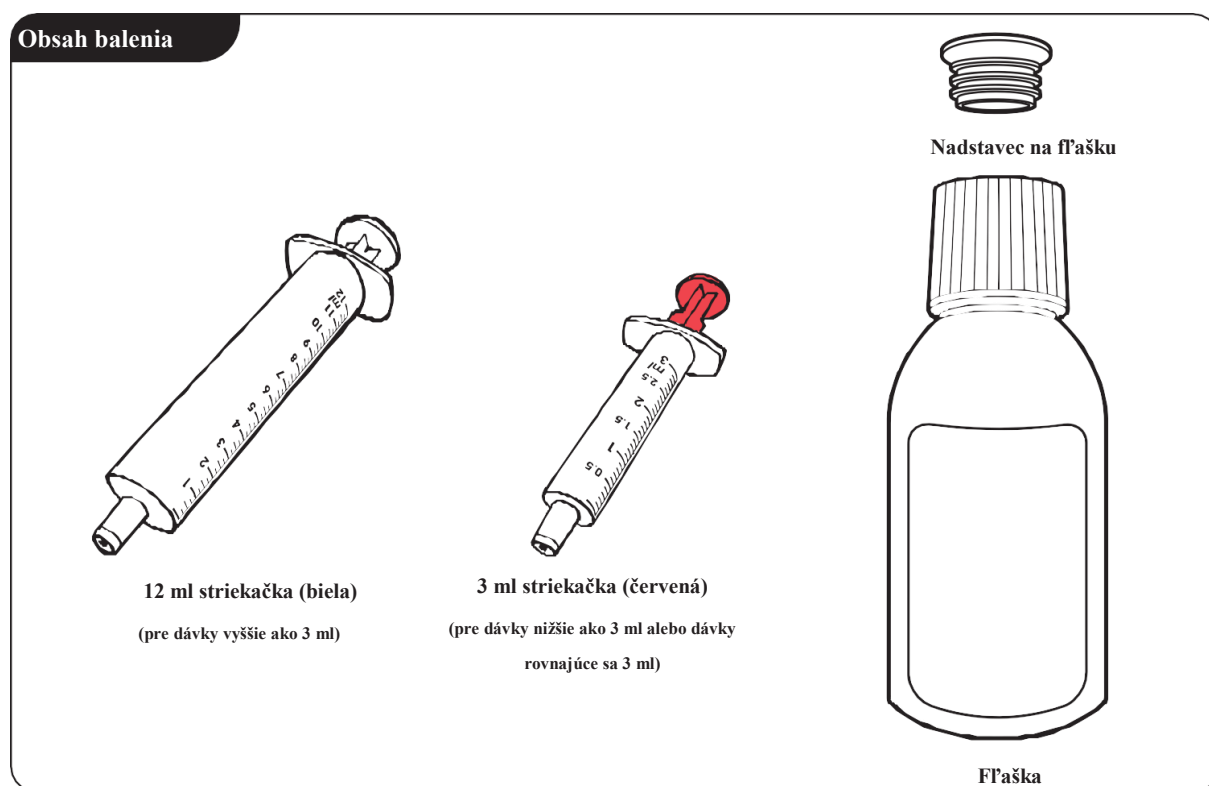
Jayempi a jedlo a nápoje

Liek Jayempi sa užíva najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle alebo po konzumácii mlieka. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Každú dávku lieku Jayempi zapite vodou. Zaistíte tak, že sa celá dávka lieku dostane do tráviaceho systému.

Manipulácia

Vaše balenie obsahuje 200 ml fľašku s liekom, uzáver, nadstavec na fľašku a dve dávkovacie striekačky (červenú striekačku s objemom 3 ml a bielu striekačku s objemom 12 ml). Pri užívaní lieku vždy používajte striekačky priložené k lieku.



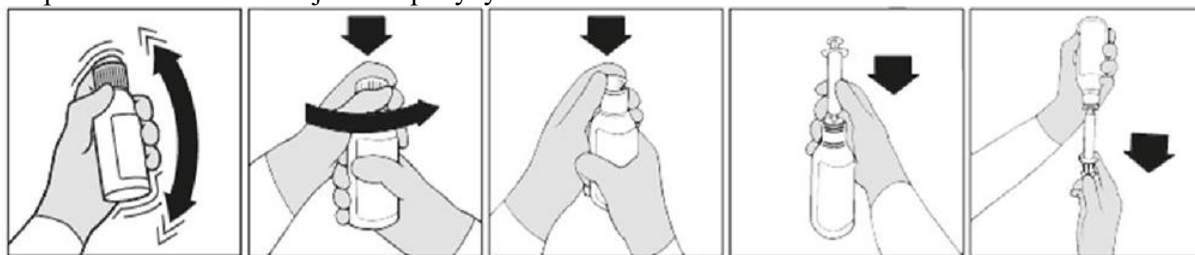
- Menšia 3 ml perorálna striekačka (červený piest) je označená od 0,5 ml do 3 ml s dielikmi po 0,1 ml. Používa sa na meranie dávok do 30 mg po 1 mg (0,1 ml).
Napríklad:
 - ak je predpísaná 14 mg dávka, použijete 3 ml striekačku a natiahnete objem 1,4 ml,
 - ak je predpísaná 26 mg dávka, použijete 3 ml striekačku a natiahnete objem 2,6 ml,
- Väčšia 12 ml perorálna striekačka (biely piest) je označená od 1 ml do 12 ml s dielikmi po 0,25 ml. Používa sa na meranie dávok väčších než 30 mg po 2,5 mg (0,25 ml).
Napríklad:
 - ak je predpísaná 32 mg dávka, použijete 12 ml striekačku a natiahnete objem 3,25 ml,
 - ak je predpísaná 54 mg dávka, použijete 12 ml striekačku a natiahnete objem 5,5 ml,
 - ak je predpísaná 140 mg dávka, použijete 12 ml striekačku dvakrát na natiahnutie 12,0 ml dávky po 2,0 ml (celkovo 14 ml).

Je dôležité, aby ste používali správnu dávkovaciu striekačku. Váš lekár alebo lekárnik vám na základe predpísanej dávky poradí, ktorú striekačku máte použiť.

Ak podávate liek dieťaťu alebo inej osobe, umyte si ruky pred podaním aj po podaní lieku. Rozliaty liek ihneď utrite. Pri manipulácii s liekom Jayempi používajte jednorazové rukavice na zníženie rizika kontaktu s liekom.

Ak sa liek Jayempi dostane do kontaktu s kožou, očami alebo nosom, zasiahnuté miesto treba okamžite dôkladne umyť mydlom a vodou.

Pri použití lieku dodržiavajte tieto pokyny:



Obrázok 1

Obrázok 2

Obrázok 3

Obrázok 4

Obrázok 5

1. Pred manipuláciou s liekom Jayempi si nasadíte jednorazové rukavice.
2. Potraste fľaškou, aby sa liek dobre premiešal (**obrázok 1**).
3. Odstráňte uzáver fľašky (**obrázok 2**), nastavec pevne zatlačte do vrchnej časti fľašky a ponechajte ho na mieste pre budúce dávky (**obrázok 3**).
4. Zasuňte hrot dávkovacej striekačky do otvoru v nastavci (**obrázok 4**). Váš lekár alebo lekárnik vám poradí, ktorú striekačku máte použiť.
5. Otočte fľašku hore dnom (**obrázok 5**).
6. Potiahnite piest striekačky späť, aby ste natiahli liek z fľašky do striekačky. Potiahnite piest striekačky ku dieliku na stupnici, ktorý zodpovedá predpísanej dávke (obrázok 5). Ak si nie ste istý, aké množstvo lieku máte natiahnuť do injekčnej striekačky, overte si to vždy u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.
7. Fľašku prevráťte naspäť dole dnom a opatrne vytiahnite injekčnú striekačku z nastavca, pričom striekačku držte za valec, a nie za piest.
8. Jemne vložte hrot striekačky do úst a nasmerujte ho do vnútornej strany líca.
9. Pomaly a jemne zatlačajte piest smerom dole a liek jemne vstreknite do oblasti vnútornej strany líca a prehltnite ho. **NEZATLÁČAJTE** piest veľkou silou ani liek **NEVSTREKUJTE** do zadnej časti úst alebo hrdla, lebo to môže spôsobiť dusenie.
10. Vyberte striekačku z úst.
11. Prehltnite dávku perorálnej suspenzie a zapite ju vodou. Uistite sa, aby v ústach neostali zvyšky lieku.
12. Fľašku znova uzavrite a nastavec ponechajte na mieste. Uistite sa, že fľaška je dôkladne uzavretá.
13. Umyte striekačku studenou alebo teplou vodou z vodovodu a dôkladne ju vypláchnite. Držte striekačku pod vodou a niekoľkokrát posuňte piest hore a dole, aby ste sa ubezpečili, že sa vnútorná časť striekačky vyčistila. Pred opätovným použitím pre ďalšiu dávku nechajte striekačku úplne vyschnúť. Striekačku spolu s liekom uchovávajte na čistom mieste.

Uvedený postup zopakujte pri každom podaní dávky podľa pokynov lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac lieku Jayempi, ako máte

Ak užijete viac lieku Jayempi, ako máte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite so sebou škatuľku s liekmi.

Najpravdepodobnejším účinkom predávkovania je supresia kostnej drene, ktorá býva maximálne po 9 až 14 dňoch od podania dávky.

Supresia kostnej drene znižuje počet krviniek a v závažných prípadoch môže viesť k nebezpečným infekciám a iným závažným účinkom. Niektoré príznaky supresie kostnej drene zahŕňajú pocit únavy, vredy v ústach a v hrdle, horúčku a infekciu, a nevysvetliteľné podliatiny a krvácanie.

Ak zabudnete užiť Jayempi

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite ďalšiu dávku ako obvykle. Ak zabudnete na viac než jednu dávku, obráťte sa na svojho lekára.

Ak prestanete užívať Jayempi

Liečba liekom Jayempi má vždy prebiehať pod náležitým lekárskeým dohľadom. Ak chcete prerušiť alebo zastaviť liečbu, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek Jayempi a okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do nemocnice:

- alergická reakcia, príznaky môžu zahŕňať: celková únava, závraty, pocit nevoľnosti (nauzea), nevoľnosť (vracanie) alebo hnačka, vysoká teplota (horúčka), triaška alebo zimnica, sčervenanie kože, kožné uzlíky alebo kožná vyrážka, bolesť v svaloch alebo kĺboch, zmena farby moču (problémy s obličkami), zmätenosť, pocit točenia hlavy alebo slabosti (spôsobený nízkym tlakom krvi).

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do nemocnice:

- horúčka alebo prejavy infekcie, ako je bolesť hlavy a tela, kašeľ alebo sťažené dýchanie (podobnosť s infekciou hrudníka),
- ak pridete do kontaktu s osobou s ovčím kiahňami alebo pásovým oparom,
- ak spozorujete niektorý z týchto príznakov: čierna (dechtová) stolica, krv v stolici, bolesť brucha alebo zožltnutie pokožky a bielka očí,
- ľahká tvorba podliatin a nečakané krvácanie,
- pocit extrémnej únavy,
- spozorujete hrčky na tele,
- spozorujete zmeny na koži, napríklad pľuzgieri alebo odlupovanie,
- váš zdravotný stav sa náhle zhoršil.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zníženie funkcie vašej kostnej drene, ktoré u vás môže viesť k nepohode alebo sa prejaví v krvných testoch.
potlačenie funkcie kostnej drene sa obvykle vráti do normálu po úprave dávky, prejavy abnormálnej funkcie kostnej drene môžu byť: zvýšená náchylnosť na infekcie, vredy v ústach a v hrdle, zvýšené krvácanie, únava a slabá duševná a fyzická výkonnosť,
- nízka hladina bielych krviniek v krvných testoch (leukopénia), ktorá môže viesť k infekcii,
- infekcie u príjemcov transplantátu, ktorí užívajú liek Jayempi v kombinácii s ďalšími imunosupresívami.

Časté (môžu postihnúť 1 z 10 osôb)

- nízka hladina krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorá môže viesť k ľahkej tvorbe podliatin a krvácaniu,
- nevoľnosť, príležitostne v kombinácii s vracaním.

Menej časté (môžu postihnúť 1 zo 100 osôb)

- nízka hladina červených krviniek (anémia), ktorá môže spôsobiť únavu, bolesti hlavy, dýchavičnosť pri fyzickej námahe, závraty a bledosť,
- zápal pankreasu, najmä u príjemcov transplantátu a u pacientov so zápalovým ochorením čriev,
- infekcie u pacientov, ktorým neboli podávané ďalšie imunosupresíva v kombinácii s azatioprínom,
- reakcie z precitlivenosti. Vo veľmi zriedkavých prípadoch môžu nastať fatálne reakcie z precitlivenosti,
- problémy s pečeňou, ktoré môžu spôsobiť bledú stolicu, tmavý moč, svrbenie a zožltnutie kože a očí,
- hromadenie žlče,
- zhoršenie hodnôt funkcie pečene.

Poškodenie pečene a hromadenie žlče sú závislé od dávky a zvyčajne sa zredukujú po prerušení liečby.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- rôzne typy rakoviny vrátane rakoviny krvi, lymfy a rakoviny kože (zhubné poruchy krvného systému, ako je akútna myeloidná leukémia a myelodysplázia, ktoré sú typické pre potlačenie imunitného systému),
- porucha funkcie kostnej drene, ktorá vedie k zníženiu počtu určitých bielych alebo červených krviniek (agranulocytóza, aplastická anémia), všetkých krviniek (pancytopénia), zvýšený výskyt abnormálnych, neobvykle veľkých nezrelých červených krviniek (megaloblastická anémia) a malých červených krviniek v krvi,
- hoci sa zmeny v krvnom obraze objavujú obvykle na začiatku liečby, môžu sa objaviť aj neskôr, počas liečby. Odporúča sa preto pravidelná kontrola počtu krviniek aj u pacientov, ktorí zostávajú v stabilnom stave aj počas dlhodobej liečby,
- závažné poškodenie pečene, ktoré môže ohroziť život, najmä u pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu.
- v niektorých prípadoch môže prerušenie užívania lieku Jayempi viesť k zlepšeniu príznakov,
- vypadávanie vlasov. V niektorých prípadoch sa to môže zlepšiť, aj keď v liečbe azatioprínom pokračujete. Vzťah medzi vypadávaním vlasov a užívaním azatioprínu nie je jasný

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 osobu z 10 000)

- anémia v dôsledku zvýšeného rozpadu červených krviniek (hemolytická anémia),
- závažné kožné reakcie s tvorbou pľuzgierov a odlupovaním kože, najmä na končatinách, v ústach, očiach a genitáliách, súvisiace so zlým zdravotným stavom a horúčkou (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).
Hlásené boli rôzne reakcie možného alergického pôvodu. Príznaky týchto reakcií z precitlivenosti môžu byť pocit nepohody, závraty, ospalosť, nauzea (pocit nevoľnosti), vracanie, hnačka, horúčka, zimnica, kožná vyrážka, zápal ciev, bolesť svalov a kĺbov, pokles krvného tlaku, problémy s obličkami a pečeňou a upchatie žľčovodu (obštrukcia žľčových ciest).
Vo veľmi zriedkavých prípadoch boli hlásené fatálne reakcie z precitlivenosti,
- pneumónia sa zlepšuje po zastavení liečby liekom Jayempi,
- závažné zápalové ochorenia hrubého čreva (kolitída, divertikulitída) a perforácia čreva u príjemcov transplantátu,
- závažná hnačka u pacientov so zápalovým ochorením čreva,
- poruchy žalúdočno-črevného traktu vedúce k hnačke, abdominálna bolesť (bolesť brucha), zápcha, nauzea a vracanie,
- určitý typ lymfómu (hepatosplenický lymfóm T-buniek),
- ochorenie bielej hmoty mozgu (PML) spôsobené vírusom JC.

Ak trpíte nauzeou s príležitostným vracaním, lekár vám môže odporučiť užívať liek Jayempi po jedle na zníženie týchto príznakov. Obráťte sa na lekára, ak máte závažnú hnačku alebo nauzeu a vraciate.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- môže sa u vás vyskytnúť vyrážka (vyvýšené červené, ružové alebo fialové hrčky, ktoré sú na dotyk bolestivé), predovšetkým na ramenách, rukách, prstoch, tvári a krku, a ktoré môžu byť tiež sprevádzané horúčkou (Sweetov syndróm, známy tiež ako akútna febrilná neutrofilová dermatóza),
- citlivosť na slnečné žiarenie, ktoré môže spôsobiť stratu farby kože alebo vyrážku.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Jayempi

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaštičke po EXP.
- Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.
- Uchovávajú pri teplote do 25 °C.
- Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú, aby ste zabránili znehodnoteniu lieku a znížili riziko náhodného rozliatia lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Jayempi obsahuje

Liečivo je azatioprin. Jeden ml suspenzie obsahuje 10 mg azatioprinu.

Ďalšie zložky sú benzoan sodný (E 211), sukralóza (E 955), banánová príchuť, monohydrát kyseliny citrónovej, mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karmelózy, xantánová guma a čistená voda. Pozri časť 2 „Jayempi obsahuje benzoan sodný“ a „Jayempi obsahuje sodík“.

Ako vyzerá liek Jayempi a obsah balenia

Liek Jayempi je žltá, viskózna perorálna suspenzia. Dodáva sa v sklenených fľaškách s objemom 200 ml s detským bezpečnostným uzáverom. Každé balenie obsahuje jednu fľašku, nadstavec na fľašku a dve dávkovacie striekačky (striekačku s červeným piestom so stupnicou do 3 ml a striekačku s bielym piestom so stupnicou do 12 ml).

Váš lekár alebo lekárnik vám na základe predpísanej dávky poradí, ktorú striekačku máte použiť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pronav Clinical Ltd.

Unit 5

Dublin Road Business Park

Carraroe, Sligo

F91 D439

Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Na odmeranie dávky v ml v súlade s predpísaným dávkovaním sa v obale nachádzajú dve perorálne injekčné striekačky, 3 ml (s červeným piestom) a 12 ml (s bielym piestom). Perorálne injekčné striekačky sú odstupňované s dielikmi po 0,1 ml (1 mg) a 0,25 ml (2,5 mg).

V nižšie uvedenej tabuľke je podľa veku, hmotnosti a dávok uvedená premena dávky (mg) na objem (ml) pri použití dvoch perorálnych injekčných striekačiek.

Tabuľka 1: Premena dávky (mg) na objem (ml) použitím dvoch perorálnych striekačiek

Vek (roky)	Hmotnosť* (kg)	Dávka†									
		1mg/kg		2mg/kg		3mg/kg		4mg/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 mesiac	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mesiac	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mesiac	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mesiac	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mesiac	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mesiac	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. percentil pre chlapcov z grafov rastu WHO (0 – 10 rokov) a Spojeného kráľovstva (11 – 18 rokov)

†Dávky menšie alebo rovnajúce sa 30 mg treba natiahnuť použitím 3 ml (červenej) perorálnej striekačky s 0,1 ml (1 mg) stupnicou. Dávky väčšie než 30 mg treba natiahnuť použitím 12 ml (bielej) perorálnej striekačky s 0,25 ml (2,5mg) stupnicou (tieňované políčka).

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník informoval pacienta alebo ošetrovateľa, ktorú striekačku má použiť, aby sa zabezpečilo podanie správneho objemu.