

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Jayempi 10 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije vsebuje 10 mg azatioprina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml suspenzije vsebuje 1,5 mg natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija

Rumena viskozna suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jayempi je indicirano v kombinaciji z drugimi imunosupresivi za preprečevanje zavrnitve presadka pri bolnikih po prejemu alogenskega presadka ledvic, jeter, srca, pljuč ali trebušne slinavke. Azatioprin je indiciran pri režimih imunosupresivnega zdravljenja kot dopolnilo k imunosupresivom, ki predstavljajo temelj zdravljenja (osnovna imunosupresija).

Zdravilo Jayempi se uporablja kot imunosupresivni antimetabolit bodisi samostojno bodisi, pogosteje, v kombinaciji z drugimi zdravili (običajno kortikosteroidi) in/ali posegi, ki vplivajo na imunski odziv.

Zdravilo Jayempi je indicirano pri bolnikih, ki ne prenašajo glukokortikoidov, ali če je terapevtski odziv pri naslednjih boleznih nezadosten kljub zdravljenju z velikimi odmerki glukokortikoidov:

- hud aktiven revmatoidni artritis (kronični poliartritis), ki ga ni mogoče obvladovati z manj toksičnimi zdravili (imunomodulirajoča zdravila – DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs));
- avtoimunski hepatitis;
- sistemski eritematozni lupus;
- dermatomiozitis;
- nodozni poliarteriitis;
- navadni pemfigus in bulozni pemfigoid;
- Behçetova bolezen;
- refraktorna avtoimunska hemolitična anemija, ki jo povzročajo topla protitelesa IgG;
- kronična refraktorna idiopatska trombocitopenična purpura.

Zdravilo Jayempi se uporablja za zdravljenje zmerno hude do hude oblike kronične vnetne črevesne bolezni (IBD – inflammatory bowel disease) (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) pri bolnikih, pri katerih je potrebno glukokortikoidno zdravljenje, vendar glukokortikoidov ne prenašajo, ali pri katerih bolezni ni mogoče zdraviti z drugimi pogostimi sredstvi prve izbire.

Indicirano je tudi pri odraslih bolnikih z recidivno multiplo sklerozo, če je indicirana imunomodulatorna terapija, vendar zdravljenje z interferoni ni mogoče, ali če je bil s predhodnim zdravljenjem z azatioprinom dosežen stabilen potek.

Zdravilo Jayempi je indicirano za zdravljenje generalizirane miastenije gravis. Glede na resnost bolezni je treba zdravilo Jayempi dajati v kombinaciji z glukokortikoidi, saj začne delovati počasi, po nekaj mesecih zdravljenja pa je treba odmerek glukokortikoidov počasi zmanjšati.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Jayempi mora začeti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo in nadzorom zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili.

Odmerjanje

Presaditev

Glede na izbrani imunosupresivni režim se lahko prvi dan zdravljenja da odmerek do 5 mg/kg telesne mase/dan.

Vzdrževalni odmerek znaša od 1 do 4 mg/kg telesne mase/dan in ga je treba prilagoditi glede na klinične zahteve in hematološko toleranco.

Zdravljenje z azatioprinom mora biti zaradi tveganja za zavrnitev presadka trajno, tudi če so potrebni samo majhni odmerki.

Multipla skleroza (samo pri odraslih)

Običajni odmerek za zdravljenje recidivnih oblik multiple skleroze je med 2 in 3 mg/kg telesne mase/dan.

Do pojava prvih učinkov zdravljenja lahko zdravljenje traja tudi dlje kot 1 leto, za dejansko vzpostavitev nadzora nad boleznijo pa sta lahko potrebni vsaj 2 leti.

Miastenija gravis

Priporočeni odmerek za zdravljenje miastenije gravis je od 2 mg/kg do 3 mg/kg telesne mase/dan.

Uspeh zdravljenja se običajno pokaže najhitreje v 2 do 6 mesecih po začetku zdravljenja. Glede na resnost bolezni je treba zdravilo Jayempi ob začetku zdravljenja zaradi počasnega začetka učinkovanja dajati v kombinaciji z glukokortikoidi. Odmerek glukokortikoidov se nato lahko nekaj mesecev postopoma zmanjšuje.

Zdravljenje z zdravilom Jayempi je treba nadaljevati še vsaj 2 do 3 leta.

Kronični aktivni avtoimunski hepatitis

Začetni odmerek je običajno med 1,0 in 1,5 mg/kg telesne mase/dan, vzdrževalni odmerek pa do 2 mg/kg telesne mase/dan.

Odmerek pri drugih stanjih

Na splošno je začetni odmerek od 1 do 3 mg/kg telesne mase/dan ter ga je treba prilagajati glede na klinični odziv (ki se lahko pokaže šele čez nekaj tednov ali mesecev) in hematološko toleranco.

Ko je terapevtski učinek jasno opazen, je treba razmisliti o zmanjšanju vzdrževalnega odmerka na najmanjši odmerek, ki omogoča vzdrževanje tega odziva. Če se pri bolniku v 3 do 6 mesecih stanje ne izboljša, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

Potrebni vzdrževalni odmerek lahko znaša od manj kot 1 mg/kg telesne mase/dan do 3 mg/kg telesne mase/dan, odvisno od zdravljenega kliničnega stanja in bolnikovega individualnega odziva, vključno s hematološko toleranco.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo pa je treba razmisliti o najmanj 12-mesečnem zdravljenju, pri čemer se lahko odziv na zdravljenje klinično pokaže šele čez tri do štiri mesece.

Interakcije z zaviralci ksantin oksidaze

Ob sočasni uporabi zaviralcev ksantin oksidaze, kot so alopurinol, oksipurinol in tiopurinol, je treba odmerek azatioprina zmanjšati na četrtno običajnega odmerka, saj alopurinol, oksipurinol in tiopurinol zmanjšajo njegovo presnovo (glejte poglavje 4.5).

Spodnja preglednica prikazuje pretvorbo odmerka (mg) v volumen (ml) za razpon starosti, telesne mase in odmerkov, pri uporabi obeh peroralnih brizg.

Preglednica 1: Pretvorba odmerka (mg) v volumen (ml) pri uporabi obeh peroralnih brizg

| Starost (leta) | Telesna masa* (kg) | Odmerek | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|---------|------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | 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 mesec | 4,5 | 4,5 | 0,5 | 9,0 | 0,9 | 13,5 | 1,4 | 18,0 | 1,8 | 22,5 | 2,3 |
| 2 meseca | 5,6 | 5,6 | 0,6 | 11,2 | 1,1 | 16,8 | 1,7 | 22,4 | 2,2 | 28,0 | 2,8 |
| 3 mesece | 6,4 | 6,4 | 0,6 | 12,8 | 1,3 | 19,2 | 1,9 | 25,6 | 2,6 | 32,0 | 3,25 |
| 4 mesece | 7,0 | 7,0 | 0,7 | 14,0 | 1,4 | 21,0 | 2,1 | 28,0 | 2,8 | 35,0 | 3,50 |
| 5 mesecev | 7,5 | 7,5 | 0,8 | 15,0 | 1,5 | 22,5 | 2,3 | 30,0 | 3,0 | 37,5 | 3,75 |
| 6 mesecev | 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 za dečke, pridobljen iz grafikonov rasti SZO (0–10 let) in Združenega kraljestva (11–18 let)

† Odmerke, manjše ali enake 30 mg, je treba odmeriti s 3-mililitrsko (rdečo) peroralno brizgo z merilno skalo z oznakami po 0,1 ml (1 mg). Odmerke, večje od 30 mg, je treba odmeriti z 12-mililitrsko (belo) peroralno brizgo z merilno skalo z oznakami po 0,25 ml (2,5 mg) (osenčena polja v preglednici).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Presaditev

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako kot pri odraslih.

Miastenija gravis

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako kot pri odraslih.

Kronični aktivni avtoimunski hepatitis

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako kot pri odraslih.

Odmerek pri drugih stanjih

Odmerjanje pri pediatrični populaciji je enako kot pri odraslih.

Juvenilni idiopatski artritis

Varnost in učinkovitost zdravila Jayempi pri otrocih, starih od 0 do 16 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Multipla skleroza

Zdravilo Jayempi ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo multiple skleroze.

Otroci s prekomerno telesno maso

Otroci s prekomerno telesno maso morda potrebujejo odmerke pri zgornji meji razpona odmerjanja. Zato se priporoča natančno spremljanje odziva na zdravljenje (glejte poglavje 5.2).

Starejše osebe

Priporoča se spremljanje delovanja jeter in ledvic ter zmanjšanje odmerka v primeru okvarjene funkcije (glejte poglavje 4.2). Uporabljeni odmerek mora biti pri spodnji meji normalnega razpona. Za nadzor števila krvnih celic glejte poglavje 4.4.

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter in/ali ledvic je treba odmerek zmanjšati do spodnje meje normalnega razpona (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s pomanjkanjem TPMT

Pri bolnikih s podedovanim pomanjkanjem ali odsotnostjo aktivnosti tiopurin S-metiltransferaze (TPMT) je povečano tveganje za hudo toksičnost azatioprina pri običajnih odmerkih azatioprina in na splošno je pri njih potreben precej zmanjšan odmerek. Optimalni začetni odmerek pri bolnikih s homozigotnim pomanjkanjem TPMT ni bil določen (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Večina bolnikov s heterozigotnim pomanjkanjem TPMT lahko prenaša priporočene odmerke azatioprina, nekateri pa potrebujejo manjši odmerek. Na voljo je genotipsko in fenotipsko testiranje TPMT (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z varianto NUDT15

Pri bolnikih s podedovanim mutiranim genom NUDT15 je večje tveganje za hudo toksičnost azatioprina (glejte poglavje 4.4). Pri teh bolnikih je na splošno potreben zmanjšan odmerek, zlasti pri tistih, ki so homozigoti za variante NUDT15. Pred uvedbo zdravljenja z azatioprinom lahko razmislite o genotipskem testiranju za variante NUDT15. V vsakem primeru je potrebno skrbno spremljanje krvne slike (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Jayempi se uporablja peroralno in ga je treba tik pred odmerjanjem vsakič dispergirati s stresanjem.

Za odmerjanje odmerka v ml v skladu s predpisanim odmerjanjem sta v pakiranje vključeni dve peroralni brizgi; 3 ml (z rdečim batom) in 12 ml (z belim batom). Peroralni brizgi imata merilno skalo z oznakami po 0,1 ml (1 mg) oz. 0,25 ml (2,5 mg).

Zdravstveni delavec mora bolniku ali skrbniku svetovati, katero brizgo naj uporabi, da odmeri pravi volumen.

Za odrasle osebe brez težav pri požiranju so lahko primernejše in priročnejše trdne peroralne oblike zdravila.

Zdravilo Jayempi je treba vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem obroka ali mleka ali dve uri po njem.

Po vsakem odmerku je treba popiti nekaj vode, da se zagotovi natančen in dosleden prenos odmerka v želodec.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino azatioprin, 6-merkaptopurin (presnovek azatioprina) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Katero koli živo cepivo, zlasti proti tuberkulozi (BCG), črnim kozam, rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Zdravljenje z zdravilom Jayempi pri predhodno obstoječih, hudih okužbah pri hudih motnjah delovanja jeter in kostnega mozga ter pri obstoječem pankreatitisu se lahko začne samo po skrbni analizi razmerja med tveganji in koristmi ter ob upoštevanju spodaj navedenih previdnostnih ukrepov.

Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju krvne slike. Po potrebi je treba čim bolj zmanjšati vzdrževalni odmerek, če je prisoten klinični odziv.

Azatioprin se lahko predpiše samo, če je mogoče bolnika ves čas zdravljenja ustrezno nadzorovati glede hematoloških in jetrnih učinkov.

V prvih 8 tednih zdravljenja je treba vsaj enkrat tedensko pregledati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Pogosteje jo je treba spremljati:

- če se uporabljajo veliki odmerki,
- pri starejših bolnikih,
- če je okvarjeno delovanje ledvic. Če se pojavi hematološka toksičnost, je treba odmerek zmanjšati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).
- če je okvarjeno delovanje jeter. V tem primeru je treba redno spremljati delovanje jeter in če se pojavi jetrna ali hematološka toksičnost, odmerek zmanjšati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Še posebej je treba ob uporabi azatioprina spremljati bolnike z okvarjenim delovanjem jeter, saj so poročali o življenjsko nevarni okvari jeter (glejte poglavje 4.8). To je zlasti pomembno pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter, pri katerih se sme azatioprin uporabljati samo po skrbni analizi razmerja med tveganji in koristmi.

Azatioprin je hepatotoksičen, zato je treba med zdravljenjem redno ponavljati teste delovanja jeter. Pogostejše preiskave so priporočene pri bolnikih z boleznimi jeter in pri tistih, ki prejemajo zdravljenje z možnimi hepatotoksičnimi neželenimi učinki. Bolnikom je treba svetovati, da ob pojavu zlatenice zdravljenje z azatioprinom takoj prekinijo.

Pogostnost pregledov krvne slike se lahko zmanjša po 8 tednih, pri čemer jih je treba ponavljati mesečno ali vsaj v razmikih, ki niso daljši od 3 mesecev (največ četrtletno).

Ob prvem znaku nenormalne spremembe krvne slike je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, saj se lahko število levkocitov in trombocitov po koncu zdravljenja še naprej zmanjšuje.

Bolnikom, ki prejemajo azatioprin, je treba svetovati, naj svojega zdravnika nemudoma obvestijo o kakršnem koli znaku okužbe, nenavadnih pojavih modric ali krvavitvi ali drugem znaku mielosupresije.

Če se azatioprin nemudoma ukine, je mielosupresija reverzibilna.

Zdravljenje s tiopurin metiltransferazo (TPMT)

Približno 10 % bolnikov ima zmanjšano aktivnost encima tiopurin metiltransferaza (TPMT), ki je posledica genetskega polimorfizma. Zlasti pri homozigotnih osebah je razgradnja azatioprina zmanjšana, zato je tveganje za mielotoksične učinke večje.

Ta učinek se lahko okrepi ob sočasnem dajanju zdravil, ki zavirajo encim TMPT, npr. olsalazina, mesalazina in sulfasalazina (glejte poglavje 4.5). Pri posameznih bolnikih, ki so prejeli 6-merkatopurin (aktivni presnovek azatioprina) v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi zdravili, so poročali tudi o možni povezavi med zmanjšano aktivnostjo TPMT ter sekundarno levkemijo in mielodisplazijo (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem se priporoča testiranje za pomanjkanje TPMT, zlasti pri zdravljenju z azatioprinom v velikih odmerkih, kot tudi pri hitrem slabšanju krvne slike.

Bolniki z varianto NUDT15

Pri bolnikih s podedovanim mutiranim genom NUDT15 je povečano tveganje za hude toksične učinke azatioprina, kot sta zgodnja levkopenija in alopecija, ob zdravljenju s tiopurinom v običajnih odmerkih. Običajno je potrebno zmanjšanje odmerka, zlasti pri homozigotnih nosilcih variant NUDT15 (glejte poglavje 4.2). Pogostost NUDT15 c.415C>T je odvisna od etnične pripadnosti, približno 10 % pri vzhodnih Azijcih, 4 % pri Latinoameričanih, 0,2 % pri Evropejcih in 0 % pri Afričanih. V vsakem primeru je potrebno skrbno spremljanje krvne slike.

Lesch-Nyhanov sindrom

Omejeni podatki kažejo, da azatioprin ni učinkovit pri bolnikih z dedno pomanjkljivostjo hipoksantingvanin fosforiboziltransferaze (Lesch-Nyhanov sindrom). Azatioprin se zato pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Okužba z virusom varicella zoster

Okužba z virusom varicella zoster (VZV, norice in herpes zoster) lahko med dajanjem imunosupresivov postane huda (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo imunosupresivov mora zdravnik, ki predpisuje zdravilo, preveriti, ali ima bolnik anamnezo VZV. Pri ugotavljanju predhodne izpostavljenosti so lahko koristne serološke preiskave. Bolniki, ki predhodno niso bili izpostavljeni, naj se izogibajo stiku z osebami z noricami ali herpesom zostrom. Če je bolnik izpostavljen VZV, je treba ravnati posebej skrbno, da se prepreči pojav noric ali herpesa zostra, in razmislite lahko o pasivni imunizaciji z imunoglobulinom varicella-zoster (VZIG – varicella-zoster immunoglobulin).

Če se bolnik okuži z VZV, je treba ustrezno ukrepati, kar lahko vključuje protivirusno zdravljenje, ukinitvev zdravljenja z azatioprinom in podporno zdravljenje.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri bolniki, ki so prejeli azatioprin skupaj z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami, so poročali o PML, oportunistični okužbi, ki jo povzroča virus JC (glejte poglavje 4.8). Ob prvih znakih ali simptomih, ki kažejo na PML, je treba imunosupresivno zdravljenje prekiniti in opraviti ustrezne preiskave za postavitve diagnoze.

Mutagenost

Pri moških in ženskah, ki se zdravijo z azatioprinom, so ugotovili kromosomske nepravilnosti. Vlogo azatioprina pri nastanku teh nepravilnosti je težko oceniti.

Kromosomske nepravilnosti, ki sčasoma izginejo, so ugotovili v limfocitih potomcev bolnikov, zdravljenih z azatioprinom. Razen v izjemno redkih primerih niso bili pri potomcih bolnikov, zdravljenih z azatioprinom, opaženi nobeni očitni telesni znaki nepravilnosti.

Pri bolnikih, zdravljenih z azatioprinom zaradi različnih bolezni, so ugotovili sinergistični klastogeni učinek azatioprina in dolgovalovne ultravijolične (UV) svetlobe.

Kancerogenost

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, vključno z azatioprinom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za pojav limfoproliferativnih in drugih malignih bolezni, predvsem kožnega raka (melanomskega in nemelanomskega), sarkoma (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka materničnega vratu *in situ* (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je povečano tveganje povezano s stopnjo in trajanjem imunosupresivnega zdravljenja. Poročali so, da prekinitvev imunosupresivnega zdravljenja lahko povzroči delno regresijo limfoproliferativne bolezni.

Zato je treba shemo zdravljenja z več imunosupresivnimi zdravili (vključno s tiopurini) uporabljati previdno, saj lahko privede do limfoproliferativnih bolezni, pri čemer so poročali tudi o smrtnih izidih. Kombinacija več imunosupresivnih zdravil, ki se dajejo sočasno, poveča tveganje za limfoproliferativne bolezni, povezane z virusom Epstein-Barr (EBV).

Pri bolnikih s IBD, ki uporabljajo azatioprin sočasno z zdravili proti TNF, so poročali o hepatospleničnem limfomu celic T.

Pri bolnikih, ki prejemajo več imunosupresivnih učinkovin, je lahko prisotno tveganje za prekomerno imunosupresijo. Tovrstno terapijo je zato treba ohranjati pri najmanjši učinkoviti ravni odmerjanja.

Prav tako je treba pri bolnikih z velikim tveganjem za nastanek kožnega raka omejiti izpostavljenost sončni in UV svetlobi, bolniki pa morajo nositi zaščitna oblačila in uporabljati kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem, da zmanjšajo tveganje za kožnega raka in fotosenzitivnost (glejte tudi poglavje 4.8).

Sindrom aktivacije makrofagov

Sindrom aktivacije makrofagov je znana, življenjsko nevarna motnja, ki se lahko pojavi pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, zlasti pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo. Pri uporabi azatioprina je dovzetnost za pojav tega stanja lahko povečana. Če se pojavi sindrom aktivacije makrofagov, je treba čim prej začeti z oceno in zdravljenjem, zdravljenje z azatioprinom pa je treba prekiniti. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome okužb, kot sta okužba z EBV in citomegalovirusom (CMV), saj sta znana sprožilca sindroma aktivacije makrofagov.

Teratogenost/ukrepi za preprečevanje zanositve

V predkliničnih študijah je bil azatioprin mutagen in teratogen (glejte poglavje 5.3). Zaradi nasprotujočih si ugotovitev o teratogenem potencialu azatioprina pri človeku morajo bolniki in bolnice v rodni dobi med zdravljenjem z azatioprinom in še vsaj šest mesecev po koncu zdravljenja z azatioprinom izvajati ukrepe za preprečevanje zanositve. To velja tudi za bolnike in bolnice z zmanjšano plodnostjo zaradi kronične uremije, saj se plodnost po presaditvi običajno normalizira. Poročali so, da azatioprin ovira učinkovitost intrauterinih kontracepcijskih pripomočkov (maternični vložek ali »bakreni maternični vložek« v obliki črke T). Zato se priporoča uporaba drugih ali dodatnih kontracepcijskih ukrepov (glejte tudi poglavje 4.6).

Nevromuskularni blokatorji

Posebna pozornost je potrebna pri sočasnem dajanju azatioprina z nevromuskularnimi blokatorji, kot so atrakurij, rokuronij, cisatrakurij ali suksametonij (znan tudi kot suksinilholin) (glejte poglavje 4.5). Anesteziologi morajo pred operacijo preveriti, ali bolniki prejemajo azatioprin.

Cepljenje

Cepljenje z živimi cepivi lahko pri imunsko oslabljenih bolnikih povzroči okužbe. Zato se priporoča, da se bolnikov še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja z azatioprinom ne cepi z nobenim živim cepivom (glejte poglavje 4.5).

Ribavirin

Sočasna uporaba ribavirina in azatioprina ni priporočljiva. Ribavirin lahko zmanjša učinkovitost azatioprina in poveča toksičnost azatioprina (glejte poglavje 4.5).

Mielosupresivne učinkovine

Ob sočasni uporabi azatioprina in mielosupresivnih učinkovin je treba odmerek zmanjšati.

Pomožne snovi

Natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 1,5 mg natrijevega benzoata v 1 ml, kar ustreza 300 mg/200 ml.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cepiva

Imunosupresivno delovanje azatioprina lahko povzroči atipičen in morebiti škodljiv odziv na živa cepiva. Zato se priporoča, da bolniki še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja z azatioprinom ne prejmejo živih cepiv (glejte poglavje 4.4).

Imunosuprimirani bolniki se ne smejo cepiti z živimi cepivi, saj pri njih obstaja tveganje okužbe z živim cepivom (glejte poglavje 4.4).

Verjeten je zmanjšan imunski odziv na inaktivirana ali toksoidna cepiva. To je bilo opaženo pri cepivu proti hepatitisu B med bolniki, zdravljenimi s kombinacijo azatioprina in kortikosteroidov. Uspeh cepljenja je zato treba vedno preveriti z določitvijo titra.

Manjša klinična študija je pokazala, da standardni terapevtski odmerki azatioprina ne zmanjšajo imunskega odziva na polivalentno pnevmokokno cepivo (ocenjeno na podlagi povprečne koncentracije antikapsularnih specifičnih protiteles).

Vpliv sočasno dajanih zdravil na azatioprin

Ribavirin

Ribavirin zavira encim inozin monofosfat dehidrogenazo (IMPDH), kar povzroča manjšo tvorbo aktivnih nukleotidov 6-tiogvanina. Po sočasnem dajanju azatioprina in ribavirina so poročali o hudi mielosupresiji; sočasno dajanje se zato ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Citostatične/mielosupresivne učinkovine

Če je mogoče, se je treba izogniti sočasnemu dajanju citostatikov ali zdravil, ki lahko delujejo mielosupresivno, npr. penicilaminu (glejte poglavje 4.4). Obstajajo nasprotujoča si klinična poročila o medsebojnem vplivanju azatioprina in trimetoprima/sulfametoksazola, ki je privedlo do resnih hematoloških nepravilnosti.

Poročila o nekaterih primerih kažejo, da se lahko hematološke nepravilnosti pojavijo zaradi sočasnega dajanja azatioprina in zaviralcev ACE.

Nekateri podatki kažejo, da imata lahko cimetidin in indometacin mielosupresivne učinke, ki se lahko okrepijo s sočasnim dajanjem azatioprina.

Alopurinol/oksipurinol/tiopurinol in drugi zaviralci ksantin oksidaze

Aktivnost ksantin oksidaze zavirajo alopurinol, oksipurinol in tiopurinol, kar povzroči zmanjšano pretvarjanje biološko aktivne 6-tioinozinske kisline v biološko neaktivno 6-tiourično kislino. Če se alopurinol, oksipurinol in/ali tiopurinol dajejo sočasno s 6-merkaptopurinom ali azatioprinom, je treba

odmerek 6-merkaptopurina in azatioprina zmanjšati na četrtno prvotnega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Glede na neklinične podatke lahko drugi zaviralci ksantin oksidaze, npr. febuksostat, podaljšajo delovanje azatioprina, kar lahko okrepi supresijo kostnega mozga. Sočasno dajanje se ne priporoča, saj podatki ne zadostujejo za določitev zadostnega zmanjšanja odmerka azatioprina.

Derivati aminosalicilatov

Dokazi *in vitro* in *in vivo* kažejo, da derivati aminosalicilatov (npr. olsalazin, mesalazin in sulfasalazin) zavirajo encim TPMT. Pri sočasnem dajanju z derivati aminosalicilatov je zato treba razmisliti o manjših odmerkih azatioprina (glejte tudi poglavje 4.4).

Metotreksat

Metotreksat v peroralnem odmerku 20 mg/m² je povečal AUC 6-merkaptopurina za približno 31 %, metotreksat v intravenskem odmerku 2 ali 5 g/m² pa je AUC 6-merkaptopurina povečal za 69 % oz. 93 %. Pri sočasnem dajanju azatioprina in metotreksata v velikem odmerku je zato treba odmerek prilagoditi, da se ohrani primerno število belih krvnih celic.

Vpliv azatioprina na sočasno dajana zdravila

Antikoagulanti

Po sočasni uporabi azatioprina so opisali zmanjšanje antikoagulantnega učinka varfarina.

Nevromuskularni blokatorji

Klinični dokazi kažejo, da azatioprin zavira učinek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov. Eksperimentalni podatki potrjujejo, da azatioprin odpravi nevromuskularno blokado, ki jo povzročajo nedepolarizirajoče učinkovine, in okrepi nevromuskularno blokado, ki jo povzročajo depolarizirajoče učinkovine (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V preskušanjih na živalih so se zaradi azatioprina pojavile malformacije. V študijah na živalih je bil azatioprin teratogen in embriotoksičen (glejte poglavje 5.3). Ugotovitve o teratogenem potencialu azatioprina pri človeku si nasprotujejo. Azatioprin se sme v nosečnosti uporabljati samo po skrbni analizi razmerja med tveganji in koristmi.

Med uporabo azatioprina morajo bolniki in bolnice v rodni dobi uporabljati kontracepcijske metode. Moški med zdravljenjem in do šest mesecev po njem ne smejo spočeti otroka. To velja tudi za bolnike in bolnice z zmanjšano plodnostjo zaradi kronične uremije, saj se plodnost po transplantaciji običajno normalizira.

Poročila o primerih kažejo, da lahko intrauterini pripomočki (IUD) (maternični vložek ali »bakreni maternični vložek« v obliki črke T) ob zdravljenju z azatioprinom odpovejo. Zato je treba priporočiti druge ali dodatne metode kontracepcije.

Znano je, da precejšnje količine azatioprina in njegovih presnovkov prehajajo skozi placento in amnijsko vrečo ter se s tem prenesejo z matere na plod.

Pri številnih novorojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo prejemale azatioprin, so poročali o spremembah krvne slike (levkopeniji in/ali trombocitopeniji). Med nosečnostjo se svetuje izjemna previdnost pri hematološkem spremljanju matere.

Pri novorojenčkih je bilo ugotovljeno prehodno zmanjšanje imunskega odziva zaradi intrauterine izpostavljenosti kombinaciji azatioprina in prednizona. Poročali so o intrauterinem zaostanku v rasti, prezgodnjih rojstvih in nizki porodni teži v povezavi z azatioprinom, zlasti v kombinaciji s kortikosteroidi. Poleg tega so na voljo podatki o spontanih splavih po izpostavljenosti matere in očeta.

V limfocitih potomcev bolnikov, zdravljenih z azatioprinom, so ugotovili kromosomske nepravilnosti, ki sčasoma izginejo. Razen v izjemno redkih primerih niso bili pri potomcih bolnikov, zdravljenih z azatioprinom, opaženi nobeni očitni telesni znaki nepravilnosti.

Dojenje

V kolostrumu in materinem mleku žensk, ki so prejemale zdravljenje z azatioprinom, so našli 6-merkaptopurin, aktivni presnovek azatioprina. Dojenje in sočasna uporaba azatioprina sta kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z azatioprinom ni mogoče izogniti, je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Predklinični ali klinični podatki o možnem vplivu azatioprina na moško in žensko plodnost niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jayempi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpomembnejši neželeni učinki vključujejo supresijo kostnega mozga, ki se najpogosteje izrazi kot levkopenija in trombocitopenija; virusne, glivične in bakterijske okužbe; življenjsko nevarna okvara jeter; preobčutljivost, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki so razvrščeni glede na klasifikacijo po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) (vključno z osamljenimi primeri), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|-----------------------------------|-------------------|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | zelo pogosti | virusne, glivične in bakterijske okužbe (pri prejemnikih presadkov, ki se zdravijo z azatioprinom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi) |
| | občasni | virusne, glivične in bakterijske okužbe (pri drugih bolnikih) |
| | zelo redki | Po uporabi azatioprina v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), ki jih je povzročil virus JC (glejte poglavje 4.4). |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | redki | novotvorbe, vključno z limfoproliferativnimi motnjami, kožnimi raki (maligni melanomi in nemelanomski kožni raki), sarkomi (Kaposijev in ne-Kaposijev), rakom maternice, rakom materničnega vratu, akutno mieloično levkemijo in mielodisplastičnim sindromom (glejte tudi poglavje 4.4). |
| | zelo redki | hepatosplenični limfom celic T (pri bolnikih s KVB, ki sočasno uporabljajo druga zdravila proti TNF) |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo pogosti | levkopenija |
| | pogosti | trombocitopenija |
| | občasni | anemija |
| | redki | agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija, megaloblastna anemija in odpoved kostnega mozga |
| | zelo redki | hemolitična anemija |
| Bolezni imunskega sistema | občasni | preobčutljivost |
| | zelo redki | Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo redki | pnevmonitis (reverzibilen) |
| Bolezni prebavil | pogosti | navzea, bruhanje |
| | občasni | pankreatitis |
| | zelo redki | kolitis, divertikulitis in perforacija črevesa pri prejemnikih presadka, diareja (huda) pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | občasni | holestaza |
| | redki | okvara jeter |
| Bolezni kože in podkožja | redki | alopecija |
| | neznana pogostost | akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), fotosenzitivostna reakcija |
| Preiskave | občasni | nenormalen izvid preiskav delovanja jeter |

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Bolniki, ki so azatioprin prejeli samostojno ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, zlasti kortikosteroidi, so bili povečano dovzetni za virusne, glivične in bakterijske okužbe, vključno s hudimi ali atipičnimi okužbami z noricami, herpesom zostrom in drugimi infektivnimi patogeni (glejte poglavje 4.4).

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Tveganje za pojav ne-Hodgkinovega limfoma in drugih malignomov, zlasti rakov kože (melanomskega in nemelanomskega), sarkomov (Kaposijevega in ne-Kaposijevega) ter raka maternice in materničnega vratu *in situ*, je pri bolnikih, ki prejema imunosupresive, zlasti pri prejemnikih presadkov po agresivnem zdravljenju, povečano, zato je treba tako zdravljenje ohranjati na najnižjih učinkovitih ravneh (glejte poglavje 4.4). Povečano tveganje za pojav ne-Hodgkinovih limfomov pri imunosuprimiranih bolnikih z revmatoidnim artritisom v primerjavi s splošno populacijo se zdi vsaj deloma povezano s samo boleznijo.

V redkih primerih so poročali o akutni mieloični levkemiji in mielodisplaziji (pri nekaterih v povezavi s kromosomskimi nepravilnostmi).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Najpogostejši neželeni učinek azatioprina je od odmerka odvisna, običajno reverzibilna, supresija delovanja kostnega mozga, ki se najpogosteje izrazi kot levkopenija, včasih pa tudi kot trombocitopenija in anemija, v redkih primerih pa kot agranulocitoza, pancitopenija in aplastična anemija.

Te se pojavijo predvsem pri bolnikih, ki so predisponirani za mielosupresijo, kot so tisti s pomanjkanjem TPMT ter okvaro ledvic ali jeter, ter bolniki, pri katerih ob sočasnem prejemanju alopurinola ni mogoče zmanjšati odmerka azatioprina.

V povezavi z zdravljenjem z azatioprinom sta se pojavili reverzibilna, od odmerka odvisna makrocitoza in povečanje vsebnosti hemoglobina v eritrocitih. Opazili so tudi megaloblastne spremembe kostnega mozga, huda megaloblastna anemija in eritroidna hipoplazija pa sta bili redki.

Bolezni imunskega sistema

Po dajanju azatioprina so občasno opisali več različnih kliničnih sindromov, ki se zdijo idiosinkratično izražena preobčutljivost. Klinične značilnosti vključujejo splošno slabo počutje, omotico, navzeo, bruhanje, diarejo, vročino, mrzlico, eksantem, nodozni eritem, vaskulitis, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, hipotenzijo, motnje delovanja jeter, motnje delovanja ledvic in holestazo. V številnih primerih je povezavo z azatioprinom potrdila ponovitev simptomov ob ponovni izpostavljenosti zdravlilu.

Preobčutljivostne reakcije in druga izrazita osnovna patologija so morebiti prispevale k zelo redkim smrtim, o katerih so poročali.

Takojšnja ukinitvev azatioprina in uvedba cirkulatorne podpore, kadar je bilo primerno, sta v večini primerov privedli do okrevanja. Po preobčutljivostni reakciji na azatioprin je treba na individualni podlagi skrbno pretehtati potrebo po nadaljnjem dajanju azatioprina.

Bolezni prebavil

Bolezni prebavil se pojavljajo predvsem v obliki navzee po peroralnem jemanju azatioprina. Pri majhnem številu bolnikov se navzea pojavi, ko azatioprin prejmejo prvič. Za zmanjšanje slabosti je treba odmerek vzeti po obroku.

Pri bolnikih, zdravljenih z azatioprinom, zlasti pri prejemnikih ledvičnega presadka in tistih, ki so jim postavili diagnozo vnetne črevesne bolezni, so poročali tudi o pankreatitisu. Pankreatitis je težko pripisati dajanju posameznega zdravila, čeprav je povezavo z azatioprinom v nekaterih primerih potrdila ponovitev simptomov ob ponovni izpostavljenosti zdravlilu.

Pri prejemnikih presadka, ki so prejeli imunosupresivno zdravljenje, so poročali tudi o resnih zapletih, vključno s kolitisom, divertikulitisom in perforacijo črevesa. Vendar pa vzročna zveza ni jasno dokazana in morda so vzrok kortikosteroidi v velikih odmerkih.

Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo, zdravljenih z azatioprinom, so poročali o hudi diareji, ki se je ponovila ob ponovni izpostavitvi. Če se pri teh bolnikih simptomi kakor koli poslabšajo, je treba razmisliti o morebitni vzročni povezavi z zdravljenjem z azatioprinom.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

V povezavi z azatioprinom so občasno poročali o holestazi, odvisni od odmerka, in poslabšanju delovanja jeter, ki sta ob ukinitvi zdravljenja običajno reverzibilna. To je lahko povezano s simptomi preobčutljivostne reakcije.

Zlasti pri bolnikih po presaditvi so opisali redko, vendar življenjsko nevarno okvaro jeter, povezano s kroničnim prejemanjem azatioprina. Histološke ugotovitve vključujejo dilatacijo sinusoidov, jetrno

purpuro, venookluzivno bolezen in nodularno regenerativno hiperplazijo. V nekaj primerih je ukinitvi azatioprina sledilo začasno ali trajno izboljšanje histološke slike jeter in povezanih simptomov.

Bolezni kože in podkožja

Pri monoterapiji in kombinirani terapiji z azatioprinom so opisali alopecijo. V številnih primerih je bolezen spontano izginila kljub nadaljnjemu zdravljenju. Povezava med alopecijo in zdravljenjem z azatioprinom je še vedno nejasna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najpogostejši učinek prevelikega odmerjanja azatioprina je mielosupresija z motnjami krvne slike, ki so lahko najizrazitejše po 9 do 14 dneh. Glavni simptomi mielosupresije so razjede v ustih in žrelu, modrice, vročina neznanega vzroka in nepojasnjena okužba.

Poleg tega se lahko pojavita spontana krvavitev in skrajna utrujenost. Ti simptomi se verjetneje izrazijo po dolgotrajnem blago prevelikem odmerjanju kot po enkratnem akutnem prevelikem odmerku.

Poročali so o primeru bolnika, ki je zaužil en sam odmerek 7,5 g azatioprina. Akutni simptomi so vključevali navzeo, bruhanje in diarejo, ki sta jim sledila zmerna levkopenija in blago poslabšanje delovanja jeter. Sledilo je popolno okrevanje.

Obvladovanje

Ker ni posebnega antidota, je treba skrbno spremljati krvno sliko, po potrebi uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje in dajati ustrezne transfuzije krvi.

Ob prevelikem odmerjanju bodo aktivni ukrepi (npr. uporaba aktivnega oglja) verjetno učinkoviti samo, če bodo izvedeni v 60 minutah po zaužitju.

Azatioprin je mogoče delno dializirati. Kljub temu korist dialize pri bolnikih, ki so vzeli prevelik odmerek, ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, drugi imunosupresivi

Oznaka ATC: L04AX01

Mehanizem delovanja

Azatioprin je neaktivno predzdravilo 6-merkaptopurina (6-MP), ki deluje kot purinski antagonist, za imunosupresivno delovanje pa mora vstopiti v celice in se znotrajcelično anabolno presnoviti v tiogvaninske nukleotide (TGN). TGN in drugi presnovki (npr. 6-metilmerkaptopurinski ribonukleotidi) zavirajo sintezo purinov *de novo* in medsebojno pretvorbo purinskih nukleotidov. TGN se vključijo tudi v nukleinske kisline, kar prispeva k imunosupresivnim učinkom zdravil.

Drugi možni mehanizmi azatioprina vključujejo:

- zaviranje številnih poti pri biosintezi nukleinskih kislin, kar preprečuje proliferacijo in aktivnost celic, ki so udeležene v imunskem odzivu (limfocitov T in B).

Zaradi teh mehanizmov se lahko terapevtski učinek azatioprina pokaže šele po več tednih ali mesecih zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

V nasprotju s 6-MP aktivnost presnovka azatioprina 1-metil-4-nitro-5-tioimidazola ni bila jasno dokazana. V primerjavi s 6-MP pa se zdi, da vpliva na aktivnost azatioprina v več sistemih.

V kontrolirani študiji z bolniki z miastenijo gravis se je azatioprin (2,5 mg/kg telesne mase/dan) v kombinaciji s prednizolonom izkazal za bistveno boljšega od prednizolona in placeba v smislu neuspešnega zdravljenja. Poleg tega se je po 15 mesecih pokazal učinek v smislu manjšega odmerjanja glukokortikoidov. Po 36 mesecih glukokortikoidov ni več potrebovalo 63 % bolnikov v skupini, zdravljeni z azatioprinom, in samo 20 % v skupini, zdravljeni s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Azatioprin se absorbira nepopolno in različno. Povprečna absolutna biološka uporabnost 6-MP po prejemu 50 mg azatioprina je 47 % (razpon: 27–80 %). Obseg absorpcije azatioprina je podoben v celotnem prebavnem traktu, vključno z želodcem, jejunumom in cekumom. Obseg absorpcije 6-MP po aplikaciji azatioprina pa je odvisen od mesta absorpcije in je največji v jejunumu, ki mu sledita želodec in cekum.

V primerjalni študiji biološke uporabnosti pri zdravih odraslih prostovoljcih (n = 29) se je 50 mg peroralne suspenzije azatioprina izkazalo za biološko enakovredno referenčni 50 mg tableti glede AUC, ne pa tudi glede C_{max} . Povprečna (90-% IZ) C_{max} je bila pri peroralni suspenziji za 12 % (93 %–135 %) višja kot pri tableti, čeprav je bil razpon opaženih C_{max} pri peroralni suspenziji in tableti bolj ali manj enak; 5,7–40,0 in 4,4–39,5 ng/ml.

Čeprav interakcij s hrano niso proučevali, so bile opravljene farmakokinetične študije s 6-merkaptopurinom, ki so relevantne za azatioprin. Povprečna relativna biološka uporabnost 6-merkaptopurina je bila po dajanju s hrano in mlekom za približno 26 % manjša kot po dajanju na prazen želodec.

6-merkaptopurin v mleku ni stabilen zaradi prisotnosti ksantin oksidaze (30-% razgradnja v 30 minutah) (glejte poglavje „Biotransformacija“). Azatioprin je treba vzeti vsaj eno uro pred zaužitjem obroka ali mleka ali dve uri po njem (glejte poglavje 4.2).

Med plazemsko koncentracijo azatioprina in 6-merkaptopurina ter terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo azatioprina ni korelacije.

Porazdelitev

Azatioprin se v telesu hitro porazdeli. Porazdelitveni volumen (V_{dss}) v stanju dinamičnega ravnovesja ni znan. Povprečni (\pm SD) navidezni V_{dss} 6-MP je 0,9 (\pm 0,8) l/kg, čeprav je ta vrednost verjetno prenizka, saj se 6-MP presnavlja po vsem telesu in ne samo v jetrih. Približno 30 % azatioprina se veže na plazemske beljakovine.

Azatioprin in njegovi presnovki prehajajo skozi osrednje živčevje. Koncentracija 6-MP v cerebrospinalni tekočini je po intravenski ali peroralni uporabi majhna ali zanemarljiva.

Biotransformacija

Azatioprin se *in vivo* hitro presnovi z glutation S-transferazo v presnovka 6-MP in 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. 6-MP hitro prehaja skozi celične membrane in se v številnih večstopenjskih presnovnih procesih obsežno presnavlja v aktivne in neaktivne presnovke, ne da bi bil pri tem prevladujoče aktiven posamezen encim. Zaradi kompleksne presnove vseh primerov neučinkovitosti in/ali mielosupresije ni mogoče pojasniti z zaviranjem posameznega encima. Encimi, ki so večinoma

odgovorni za presnovo 6-MP in njegovih presnovkov, so polimorfni encim tiopurin metiltransferaza (TPMT) (glejte poglavji 4.4 in 4.5), ksantin oksidaza (glejte poglavji 4.5 in 5.2), inozin monofosfat dehidrogenaza (IMPDH) (glejte poglavje 4.5) in hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (HPRT). Druga encima, ki sta vključena v nastajanje aktivnih in neaktivnih presnovkov, sta gvanozin monofosfat sintetaza (GMPS, ki tvori TGN) in inozin trifosfat pirofosfataza (ITPaza). Azatioprin se presnavlja tudi z aldehyd oksidazo v verjetno aktiven 8-hidroksi-azatioprin. Poleg tega se v nadaljnjih presnovnih procesih tvorijo različni neaktivni presnovki.

Nekateri podatki kažejo, da bi lahko neželene učinke pri zdravljenju z azatioprinom napovedali glede na polimorfizme genov, ki kodirajo različne encimske sisteme, vključene v presnovo azatioprina.

Tiopurin metiltransferaza (TPMT)

Aktivnost TPMT je obratno sorazmerna s koncentracijo nukleotida tiogvanina, nastalega iz 6-merkaptopurina, v eritrocitih, pri čemer višje koncentracije tiogvanina povzročijo večje zmanjšanje števila levkocitov in nevtrofilcev. Pri osebah s pomanjkanjem TPMT se pojavijo zelo visoke citotoksične koncentracije TGN.

Z genotipskim testiranjem je mogoče določiti bolnikov alelni vzorec. Trenutno najdemo pri 95 % oseb z znižanimi ravni aktivnosti TPMT tri alele – TPMT*2, TPMT*3A in TPMT*3C. Približno 0,3 % (1 : 300) bolnikov ima dva nefunkcionalna alela (homozigotna pomanjkljivost) gena TPMT in nizko ali nezaznavno encimsko aktivnost. Približno 10 % bolnikov ima en nefunkcionalni alel TPMT (heterozigotnost), kar povzroča nizko ali srednjo aktivnost TPMT, 90 % oseb pa ima normalno aktivnost TPMT z dvema funkcionalnima aleloma. Pri skupini približno 2 % lahko privede tudi do zelo visoke aktivnosti TPMT. Fenotipsko testiranje določi raven tiopurinskih nukleotidov ali aktivnost TPMT v eritrocitih in lahko dodatno prispeva druge informacije (glejte poglavje 4.4).

Izločanje

Plazemski razpolovni čas je od 3 do 5 ur. Po peroralnem dajanju 100 mg ³⁵S-azatioprina se 50 % radioaktivnosti v 24 urah izloči z urinom, 12 % pa v 48 urah z blatom. Glavna sestavina v urinu je bil neaktivni oksidirani presnovek tiosečnina. Z urinom se ga je izločilo manj kot 2 %, v obliki azatioprina ali 6-MP. Pri zdravih osebah se azatioprin izloča hitro s skupnim očistkom nad 3 l/min. Podatki o izločanju skozi ledvice ali razpolovni dobi azatioprina niso na voljo. Ledvični očistek 6-MP in razpolovna doba 6-MO sta 191 ml/min/m² oziroma 0,9 ure.

6-merkaptopurin so zaznali v kolostrumu in materinem mleku žensk, ki so se zdravile z azatioprinom (6-merkaptopurin se izloča v materino mleko v koncentraciji od 3,4 ng/ml do 18 ng/ml).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših niso bile izvedene posebne študije (glejte poglavje 4.2).

Otroci s prekomerno telesno maso

V kliničnem preskušanju v Združenih državah Amerike so 18 otrok, starih od 3 do 14 let, enakomerno razdelili v dve skupini; ključni dejavnik je bil, ali je razmerje med telesno maso in višino večje ali manjše od 75. percentila. Vsak otrok je prejemal vzdrževalno zdravljenje s 6-MP, pri čemer je bila osnova za izračun odmerka telesna površina. Povprečna AUC (0–∞) 6-MP v skupini z razmerjem med telesno maso in višino, večjim od 75. percentila, je bila 2,4-krat manjša kot v skupini z razmerjem, manjšim od 75. percentila.

V nekaterih okoliščinah so zato prekomerno težki otroci potrebovali odmerke azatioprina v zgornjem območju razpona odmerkov in skrbno spremljanje odziva na zdravljenje (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Študije z azatioprinom niso pokazale razlike v farmakokinetiki 6-MP med uremičnimi bolniki in bolniki s presadkom ledvice. Ker je o aktivnih presnovkih azatioprina pri motnjah delovanja ledvic znanega le malo, je treba pri bolnikih z motnjo delovanja ledvic razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Azatioprin in njegovi presnovki se odstranijo s hemodializo, pri čemer se pri 8 urni dializi odstrani približno 45 % radioaktivnih presnovkov.

Okvara jeter

V primeru okvare jeter je presnova azatioprina spremenjena. Pretvorba v aktivne presnovke je omejena, izločanje presnovkov pa je zmanjšano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izvedena je bila študija azatioprina pri skupini bolnikov po presaditvi ledvice. Razdelili so jih v tri skupine: bolnike brez bolezni jeter, bolnike z motnjo delovanja jeter (vendar brez ciroze) ter bolnike z motnjo delovanja jeter in cirozo. Študija je pokazala, da je bila raven 6-merkaptopurina pri bolnikih z motnjo delovanja jeter (vendar brez ciroze) 1,6-krat višja, pri bolnikih z motnjo delovanja jeter in cirozo pa 6-krat višja kot pri bolnikih brez bolezni jeter. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je zato treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na razmnoževanje

V študijah embriotoksičnosti je azatioprin pri različnih živalskih vrstah na zarodek deloval teratogeno ali letalno. Pri kuncih je odmerek od 5 do 15 mg/kg telesne mase/dan povzročil skeletne nepravilnosti. Pri miših in podganah so bili odmerki od 1 do 2 mg/kg telesne mase/dan smrtni za zarodek.

Mutagenost

Azatioprin je bil mutagen v številnih študijah genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*.

Kancerogenost

V dolgoročnih študijah kancerogenosti azatioprina pri miših in podganah, ki so prejemale odmerke, ki so bili do 2-krat večji od človeškega terapevtskega odmerka, in z manjšimi odmerki pri imunsko oslabljenih miših je bila ugotovljena povečana incidenca limfosarkomov (miši) ter ploščatoceličnih tumorjev in karcinomov (podgane).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)
sukraloza (E955)
aroma banane
citronska kislina monohidrat
mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat
ksantanski gumi
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 12 tednov

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenico shranjujte tesno zaprto (glejte poglavje 6.6).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumeno-rjava steklenica iz stekla tipa III z za otroke varno zaporko z navojem proti nedovoljenemu poseganju (iz polietilena visoke gostote (HDPE) z vložkom iz ekspandiranega polietilena), ki vsebuje 200 ml peroralne suspenzije.

Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, HDPE nastavek za steklenico, 3-ml polietilensko peroralno brizgo za odmerjanje z rdečim batom (z merilno skalo z oznakami po 0,1 ml) in 12-ml polietilensko peroralno brizgo za odmerjanje z belim batom (z merilno skalo z oznakami po 0,25 ml)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Vsak, ki rokuje z zdravilom Jayempi, si mora pred dajanjem odmerka in po njem umiti roke. Za zmanjšanje tveganja izpostavljenosti morajo starši in skrbniki pri rokovanju z zdravilom Jayempi nositi rokavice za enkratno uporabo.

Preprečiti je treba stik s kožo ali sluznico. Če zdravilo Jayempi pride v stik s kožo ali sluznico, jo takoj in temeljito umijte z milom in vodo. Razlitja je treba takoj pobrisati.

Nosečnice in ženske, ki načrtujejo nosečnost, ter doječe matere z zdravilom Jayempi ne smejo rokovati.

Staršem/skrbnikom in bolnikom je treba naročiti, naj zdravilo Jayempi shranjujejo nedosegljivo otrokom, po možnosti v zaklenjeni omarici. Naključno zaužitje se lahko pri otrocih konča s smrtjo.

Da bo zdravilo ostalo neokrnjeno in da zmanjšate tveganje nenamerne razlitja, naj bo steklenica tesno zaprta.

Steklenico je treba pretresti, da se peroralna suspenzija dobro premeša.

Odstranjevanje

Zdravilo Jayempi je citotoksično. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1557/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 21. junija 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jayempi 10 mg/ml peroralna suspenzija
azatioprin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml suspenzije vsebuje 10 mg azatioprina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev benzoat (E211). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
ena steklenica
en nastavek za brizgo
ena 3-ml brizga za odmerjanje (z rdečim batom)
ena 12-ml brizga za odmerjanje (z belim batom)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženi brizgi za odmerjanje.
Steklenico pred uporabo dobro pretresite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Zavržite 12 tednov po prvem odprtju.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Steklenico shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1557/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jayempi

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Jayempi 10 mg/ml peroralna suspenzija
azatioprin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml suspenzije vsebuje 10 mg azatioprina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: natrijev benzoat (E211). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
200 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Jemljite tako, kot vam je predpisal zdravnik, pri čemer uporabite priloženi brizgi za odmerjanje.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Steklenico pred uporabo dobro pretresite.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Citotoksično: rokujte previdno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Zavržite 12 tednov po prvem odprtju.
Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Steklenico shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1557/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Jayempi 10 mg/ml peroralna suspenzija azatioprin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jayempi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jayempi
3. Kako jemati zdravilo Jayempi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jayempi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jayempi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Jayempi 10 mg/ml peroralna suspenzija vsebuje učinkovino azatioprin. Spada v skupino zdravil, imenovanih imunosupresivi.

Ta zdravila zmanjšajo aktivnost vašega imunskega sistema (obrambo telesa).

Zdravilo Jayempi se uporablja za:

- preprečevanje, da bi telo zavrnilo presadek organa. Zdravilo Jayempi se za ta namen običajno uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi;
- zdravljenje nekaterih dolgotrajnih bolezni, pri katerih se imunski sistem odziva proti vašemu telesu. Zdravilo Jayempi se običajno uporablja v kombinaciji s steroidi ali drugimi protivnetnimi zdravili. Te bolezni vključujejo:
 - hud revmatoidni artritis ali kronični poliartritis (dolgotrajno kronično vnetje več sklepov), ki ga ni mogoče nadzorovati z drugimi zdravili;
 - kronične vnetne črevesne bolezni (bolezni črevesja, kot sta Crohnova bolezen in ulcerozni kolitis);
 - kronični hepatitis (avtoimunski hepatitis), bolezen jeter;
 - sistemski eritematozni lupus (bolezen, pri kateri imunski sistem napade različne organe);
 - dermatomiozitis (napredujoče vnetje mišic s kožnimi izpuščaji);
 - nodozni poliarteriitis (vnetje krvnih žil);
 - navadni pemfigus in bulozni pemfigoid (bolezni mehurjenja kože);
 - Behçetovo bolezen (ponavljajoče se vnetje, zlasti oči ter sluznice ust in spolovil);
 - refraktorno avtoimunske hemolitično anemijo (bolezen krvi, pri kateri propadajo rdeče krvne celice);
 - kronično refraktorno idiopatsko trombocitopenično purpuro (podkožna krvavitev zaradi okvare trombocitov in zmanjšanja njihovega števila);
- zdravljenje ponavljajoče se multiple skleroze;
- zdravljenje generalizirane miastenije gravis (bolezni, ki prizadene živce in povzroči šibkost mišic). V nekaterih primerih se zdravilo Jayempi ob začetku zdravljenja daje skupaj s steroidnimi zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jayempi

Ne jemljite zdravila Jayempi

- če ste **alergični** na azatioprin, drugo zdravilo, imenovano merkaptopurin, ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če dojite;
- če ste bili pred kratkim cepljeni z živim cepivom, npr. proti tuberkulozi (BCG), noricam, MMR ali rumeni mrzlici.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Jayempi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate hudo okužbo;
- če imate hudo bolezen jeter;
- če imate bolezen kostnega mozga ali trebušne slinavke;
- če imate stanje, imenovano Lesch-Nyhanov sindrom (dedna pomanjkljivost encima hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza);
- če imate stanje, pri katerem vaše telo proizvaja premalo encima tiopurin metiltransferaza (TPMT);
- če jemljete zdravila, kot so mesalazin, olsalazin ali sulfasalazin (za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni);
- če jemljete zdravila, ki vplivajo na delovanje kostnega mozga (za tvorbo krvnih celic), kot so penicilamin in citotoksična zdravila.

Če med zdravljenjem opazite kakršno koli nepojasnjeno modrico ali krvavitev ali imate znake okužbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Okužbe

Zdravljenje z zdravilom Jayempi poveča tveganje za okužbe, ki lahko postanejo resnejše (glejte tudi poglavje 4).

Ker so lahko norice (povzročajo jih virus varicella zoster, VZV) ob jemanju zdravila Jayempi resne, se morate izogibati stiku z ljudmi, ki imajo norice (varicella) ali pasavec (herpes zoster).

Če pridete v stik s komer koli, ki ima norice ali pasavec, se o tem posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik bo presodil, ali potrebujete protivirusno zdravilo in ali se morate prenehati zdraviti z zdravilom Jayempi.

Preiskave krvi

V prvih 8 tednih zdravljenja boste morali vsaj enkrat na teden opraviti preiskave krvi, da bodo preverili število krvnih celic. Preiskave krvi boste morda potrebovali pogosteje, če:

- jemljete velike odmerke zdravila Jayempi;
- ste starejši;
- imate bolezen ledvic ali jeter.

Po 8 tednih je treba število krvnih celic preveriti enkrat mesečno ali vsaj vsake tri mesece.

Mutacija gena NUDT15

Če imate v genu NUDT15 (genu, ki je udeležen pri razgradnji azatioprina v telesu) dedno mutacijo, pri vas obstaja večje tveganje za okužbo ter izgubo las in dlak, zato vam bo zdravnik v tem primeru morda dal manjši odmerek.

Zdravnik vas lahko tudi prosi, da opravite preiskavo, da preveri, kako dobro bo lahko vaše telo to zdravilo razgradilo. Po teh preiskavah lahko zdravnik spremeni vaš odmerek.

Jemanje zdravila Jayempi lahko poveča vaše tveganje za:

- pojav resnega stanja, imenovanega sindrom aktivacije makrofagov (prekomerna aktivacija belih krvnih celic, povezanih z vnetjem), ki se običajno pojavi pri osebah, ki imajo določene vrste artritisa;
- nastanek tumorjev, zlasti če prejimate imunosupresivno terapijo v večjih odmerkih ali dlje časa;
- nastanek raka, kot je kožni rak, ki ga povzroči izpostavljenost soncu. Zato se morate izogibati nepotrebnemu izpostavljanju sončni in UV-svetlobi, nositi morate zaščitna oblačila in uporabljati kremo za sončenje (z zaščitnim faktorjem (SPF – *sun protection factor*) najmanj 30);
- limfoproliferativne bolezni (pri katerih vaše telo nenadzorovano proizvaja bele krvne celice, imenovane limfociti).
Pri zdravljenju, ki vključuje več imunosupresivov (vključno s tiopurini, kot je azatioprin), lahko stanje povzroči smrt;
- virusne okužbe limfatičnega sistema (limfoproliferativne bolezni, povezane z Epstein-Barrovim virusom), zlasti ob sočasnem prejetju več različnih imunosupresivov.

Druga zdravila in zdravilo Jayempi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To morate storiti, ker lahko zdravilo Jayempi vpliva na način delovanja nekaterih zdravil. Poleg tega lahko tudi nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Jayempi.

- **Ribavirin**, ki se uporablja za zdravljenje virusnih okužb.
- **Alopurinol, oksipurinol ali tiopurinol** ali drugi zaviralci ksantin oksidaze, npr. **febuksostat** (večinoma se uporabljajo za zdravljenje protina).
- **Mesalazin, olsalazin in sulfasalazin** (zdravila za zdravljenje kronične vnetne črevesne bolezni, npr. Crohnove bolezni).
- **Antikoagulansi**, npr. **varfarin**.
- **Zaviralci ACE** (npr. enalapril, lizinopril, perindopril in ramipril, zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali srčnega popuščanja).
- **Trimetoprim s sulfametoksazolom** (antibiotik).
- **Cimetidin** (zdravilo za zdravljenje razjed v prebavilih).
- **Indometacin** (zdravilo za zdravljenje revmatoidnega artritisa).
- **Penicilamin** (večinoma se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa).
- **Citotoksična zdravila** (za zdravljenje tumorjev, npr. **metotreksat**).
- **Cepljenje z živimi cepivi** je med zdravljenjem z zdravilom Jayempi lahko škodljivo in se mu je treba izogniti.
- **Atrakurij ali sukametonijev klorid**, ki se uporabljata kot relaksanta skeletnih mišic v kirurgiji.
- **Infliksimumab** (uporablja se za zdravljenje vnetnih stanj, kot so revmatoidni artritis, ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen in psoriaza).

Pred operacijo povejte zdravniku, da jemljete azatioprin, saj lahko mišični relaksanti, ki se uporabljajo med anestezijo, medsebojno reagirajo z azatioprinom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske, ki jemljejo zdravilo Jayempi, in partnerke moških, ki jemljejo zdravilo Jayempi, med zdravljenjem in še 6 mesecev po njem ne smejo zanositi. Ženske in moški, ki jemljejo zdravilo Jayempi, morajo med zdravljenjem z zdravilom Jayempi in še 6 mesecev po tem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Pri ženskah, ki jemljejo zdravilo Jayempi (in ženskah, katerih partner jemlje zdravilo Jayempi), intrauterini pripomočki niso primerna kontracepcija.

Če nameravate zanositi, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste noseči, jemljite zdravilo Jayempi samo, če vam tako naroči zdravnik. **Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, o tem takoj obvestite zdravnika.**

Pri novorojenčkih ali materah, ki so med nosečnostjo prejemale azatioprin, lahko pride do spremembe števila krvnih celic. V nosečnosti so priporočljive redne kontrole števila krvnih celic.

Med zdravljenjem z zdravilom Jayempi **ne dojite**. Majhne količine lahko namreč preidejo v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ob jemanju tega zdravila čutite njegov vpliv ali ste omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Jayempi vsebuje natrijev benzoat (E211).

En ml zdravila vsebuje 1,5 mg natrijevega benzoata (E211). Natrijev benzoat lahko okrepi zlatenico (porumenelost kože in oči) pri novorojenčkih (starih do 4 tedne).

Zdravilo Jayempi vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni, da „natrija ne vsebuje“.

3. Kako jemati zdravilo Jayempi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če imate kakršne koli dvome, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Odmerek zdravila Jayempi je odvisen od vaše telesne mase, zdravljenih bolezni, nadzora nad to boleznijo in vašega splošnega zdravstvenega stanja. Zdravnik bo določil odmerek, ki je primeren za vas, in ga lahko med zdravljenjem prilagodi. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo.

Za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi je običajen začetni odmerek 5 mg na kg telesne mase na dan, po nekaj tednih ali mesecih pa se odmerek zmanjša na 1 do 4 mg na kg telesne mase na dan. Odmerek pri drugih stanjih je običajno med 1 in 3 mg na kg telesne mase na dan.

Bolezen ledvic/jeter

Če imate bolezen jeter ali ledvic, bo vaš odmerek morda manjši.

Uporaba pri otrocih

Pri otrocih in mladostnikih je odmerek enak kot odmerek za odrasle.

Varnost in učinkovitost azatioprina za zdravljenje kroničnega vnetja sklepov (juvenilna idiopatska artroza) in multiple skleroze pri otrocih še nista bili dokazani. Uporaba zdravila Jayempi za ti dve bolezni pri otrocih zato ni priporočljiva.

Uporaba pri starejših bolnikih

Morda bo potreben manjši odmerek.

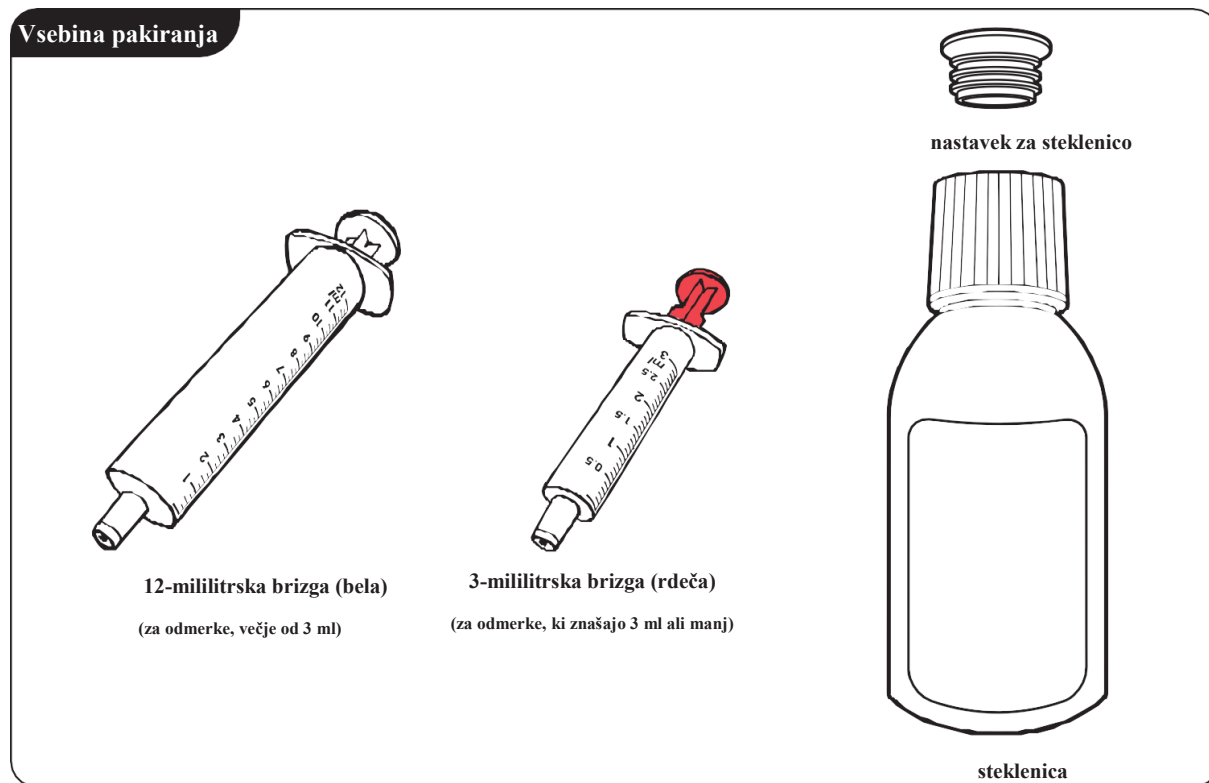
Zdravilo Jayempi skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Jayempi je treba vzeti vsaj 1 uro pred zaužitjem obroka ali mleka ali 2 uri po njem. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Po vsakem odmerku zdravila Jayempi morate popiti nekaj vode. To bo pomagalo zagotoviti, da bo v vaša prebavila dospel celotni odmerek zdravila.

Rokovanje z zdravilom

Škatla zdravila Jayempi vsebuje 200-ml steklenico z zdravilom, pokrovček, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (3-mililitrsko brizgo z rdečim batom in 12-mililitrsko brizgo z belim batom). Za jemanje zdravila vedno uporabljajte priloženi brizgi.

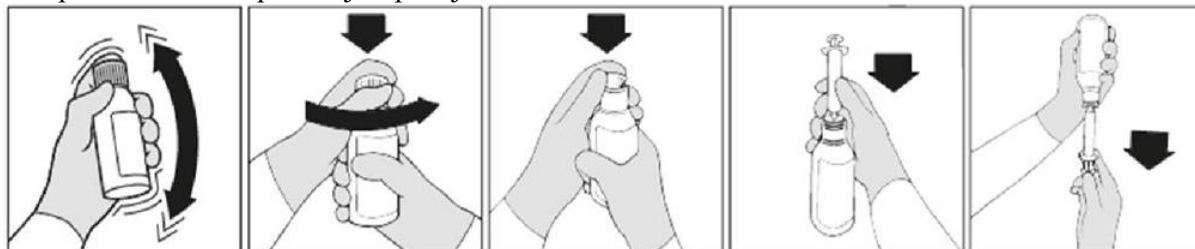


- Manjša 3-mililitrska peroralna brizga (z rdečim batom) je označena z merilno skalo od 0,5 ml do 3 ml z oznakami po 0,1 ml. Uporablja se za odmerjanje odmerkov do največ 30 mg v korakih po 1 mg (0,1 ml).
Na primer:
 - če je predpisani odmerek 14 mg, uporabite 3-mililitrsko brizgo in vanjo povlecite odmerek 1,4 ml;
 - če je predpisani odmerek 26 mg, uporabite 3-mililitrsko brizgo in vanjo povlecite odmerek 2,6 ml.
- Večja 12-mililitrska peroralna brizga (z belim batom) je označena z merilno skalo od 1 ml do 12 ml z oznakami po 0,25 ml. Uporablja se za odmerjanje odmerkov do 30 mg v korakih po 2,5 mg (0,25 ml).
Na primer:
 - če je predpisani odmerek 32 mg, uporabite 12-mililitrsko brizgo in vanjo povlecite odmerek 3,25 ml;
 - če je predpisani odmerek 54 mg, uporabite 12-mililitrsko brizgo in vanjo povlecite odmerek 5,5 ml;
 - če je predpisani odmerek 140 mg, dvakrat uporabite 12-mililitrsko brizgo, da vanjo najprej povlečete 12,0 ml, nato pa še 2,0 ml (skupaj 14 ml).

Pomembno je, da za zdravilo uporabite pravilno brizgo za odmerjanje. Zdravnik ali farmacevt vam bo glede na predpisani odmerek svetoval, katero brizgo uporabite.

Če jemljete zdravilo sami ali ga dajete otroku ali komu drugemu, si pred in po tem, umijte roke. Razlitja takoj pobrišite. Za zmanjšanje tveganja stika z zdravilom morate pri rokovanju z zdravilom Jayempi nositi rokavice za enkratno uporabo. Če zdravilo Jayempi pride v stik s kožo, očmi ali nosom, predel takoj in temeljito umijte z milom in vodo.

Pri uporabi zdravila upoštevajte spodnja navodila:



Slika 1

Slika 2

Slika 3

Slika 4

Slika 5

1. Pred rokovanjem z zdravilom Jayempi si nadenite rokavice za enkratno uporabo.
2. Pretresite steklenico, da se zdravilo dobro premeša (**slika 1**).
3. Odstranite pokrovček steklenice (**slika 2**) in nastavek močno potisnite v vrh steklenice ter ga pustite tako nameščenega za naslednje odmerke (**slika 3**).
4. Konico brizge za odmerjanje potisnite v odprtino nastavka (**slika 4**). Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, katero brizgo uporabljajte.
5. Steklenico obrnite navzdol (**slika 5**).
6. Bat brizge povlecite nazaj, s čemer zdravilo povlečete iz steklenice v brizgo. Bat povlecite nazaj do črtice na merilni skali, ki ustreza predpisanemu odmerku (slika 5). Če ste negotovi, koliko zdravila morate povleči v brizgo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
7. Steklenico obrnite nazaj v pokončen položaj in pazljivo odstranite brizgo z nastavka, pri čemer je ne držite za bat ampak za njeno ohišje.
8. Konico brizge si nežno namestite v usta in jo usmerite na notranjo stran lica.
9. Počasi in previdno potisnite bat, da zdravilo nežno brizgne na notranjo stran vašega lica, in pogoltnite zdravilo. Bata NE potiskajte sunkovito in zdravila NE vbrizgavajte v zadnji del ust ali žrelo, saj se lahko zadušite.
10. Odstranite brizgo iz ust.
11. Pogoltnite odmerek peroralne suspenzije in nato spijte nekaj vode, da v ustih ne bo ostankov zdravila.
12. Pokrovček namestite nazaj na steklenico, pri čemer nastavek pustite nameščen. Poskrbite, da bo pokrovček tesno zaprt.
13. Brizgo umijte s hladno ali toplo vodo iz pipe in jo dobro splaknite. Brizgo držite pod vodo ter bat večkrat premaknite gor in dol, dokler notranjost brizge ne bo povsem čista. Pustite, da se brizga popolnoma posuši, preden jo znova uporabite za naslednji odmerek. Shranjujte jo skupaj z zdravilom na čistem mestu.

Za vsak odmerek ponovite zgoraj opisani postopek v skladu z napotki zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jayempi, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jayempi, kot bi smeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila.

Najverjetnejši neželeni učinek prevelikega odmerka je supresija kostnega mozga, ki doseže vrh v 9 do 14 dneh po odmerjanju.

Supresija kostnega mozga zmanjša število krvnih celic in lahko v hudih primerih privede do nevarnih okužb in drugih resnih učinkov. Nekateri simptomi supresije kostnega mozga vključujejo utrujenost, razjede v ustih in žrelu, vročino in okužbe ter nepojasnjene modrice in krvavitve.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jayempi

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite kot običajno.

Če ste pozabili vzeti več kot en odmerek, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jayempi

Zdravljenje z zdravilom Jayempi mora biti vedno pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Če želite zdravljenje prekiniti ali ustaviti, se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Jayempi in se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico:

- Alergijska reakcija, znaki lahko vključujejo: splošno utrujenost, omotico, občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje ali drisko, povišano telesno temperaturo (vročino), tresenje ali mrzlico, pordelo kožo, kožne vozličce ali kožni izpuščaj, bolečino v mišicah ali sklepih, spremembe barve urina (težave z ledvicami), zmedenost, občutek omotice ali šibkosti (posledica nizkega krvnega tlaka).

Če opazite katerega koli izmed naslednjih resnih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico:

- vročina ali kakršni koli znaki okužbe, npr. glavobol in bolečine drugod po telesu, kašelj ali oteženo dihanje (podobno kot pri okužbi prsnega koša);
- če pridete v stik s komer koli, ki ima norice ali herpes zoster;
- če opazite kar koli od naslednjega: črno (smolnato) blato, kri v blatu, bolečino v trebuhu ali porumenelost kože in beločnic;
- če hitro dobite modrice ali opazite kakršno koli nenavadno krvavitev;
- če se počutite skrajno utrujeni;
- če kjer koli na telesu opazite bulice;
- če opazite kakršno koli spremembo kože, npr. mehurje ali luščenje;
- če se vaše zdravstveno stanje nenadoma poslabša.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Zmanjšanje delovanja kostnega mozga, zaradi česar se počutite slabo ali kar se pokaže pri preiskavah krvi. Supresija delovanja kostnega mozga se po prilagoditvi odmerka običajno normalizira. Znaki nenormalnega delovanja kostnega mozga so lahko povečana dovzetnost za okužbe, razjede v ustih in žrelu, povečana pogostnost krvavitev, utrujenost ter zmanjšana duševna in telesna zmogljivost.
- Majhno število belih krvnih celic v preiskavah krvi (levkopenija), kar lahko povzroči okužbo.
- Okužbe pri prejemnikih presadka, ki zdravilo Jayempi jemljejo v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Majhno število trombocitov (trombocitopenija), zaradi česar se lahko hitro pojavijo modrice ali krvavitev.
- Navzea, občasno v kombinaciji z bruhanjem.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- Majhno število rdečih krvnih celic (anemija), ki lahko povzroči utrujenost, glavobol, kratko sapo pri telesni dejavnosti, omotičnost in bledico.
- Vnetje trebušne slinavke, zlasti pri prejemnikih presadka in bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo.
- Okužbe pri bolnikih, ki azatioprina niso prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.
- Preobčutljivostne reakcije. Zelo redko se je pojavila preobčutljivostna reakcija s smrtnim izidom.
- Težave z jetri, ki lahko povzročijo blede blato, temen urin, srbečico ter porumenelost kože in oči.
- Zastoj žolča.
- Poslabšanje vrednosti preiskav delovanja jeter.

Okvara jeter in zastoj žolča sta odvisna od odmerka in se po ukinitvi zdravljenja običajno zmanjšata.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- Različne vrste raka, vključno z rakom krvi, limfe in kože (maligne motnje krvnega sistema, kot so akutne mieloične levkemije in mielodisplazije, ki so značilne za supresijo imunskega sistema).
- Odpoved kostnega mozga, ki povzroči zmanjšanje števila nekaterih belih ali rdečih krvnih celic (agranulocitoza, aplastična anemija), vseh krvnih celic (pancitopenija), povečano pojavljanje nenormalnih, neobičajno velikih nezrelih rdečih krvnih celic (megaloblastna anemija) in majhnih rdečih krvnih celic v krvi.
Čprav se spremembe števila krvnih celic običajno pojavijo ob začetku zdravljenja, se lahko pojavijo tudi pozneje, med zdravljenjem. Zato je tudi pri bolnikih, ki ostajajo med dolgotrajnim zdravljenjem stabilni, priporočljivo redno preverjanje števila krvnih celic.
- Huda okvara jeter, ki je lahko življenjsko nevarna, zlasti pri prejemnikih presadkov, ki se zdravijo dolgotrajno.
V nekaterih primerih lahko simptome izboljša prekinitev zdravljenja z zdravilom Jayempi.
- Izpadanje las in dlak. V številnih primerih se lahko stanje izboljša, četudi še naprej jemljete azatioprin. Povezava med izpadanjem las in dlak ter uporabo azatioprina ni jasna.

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- Anemija zaradi povečane razgradnje rdečih krvnih celic (hemolitična anemija).
- Hude kožne reakcije z mehurji in odstopanjem kože, zlasti na udih, v ustih, na očeh in spolovilih, povezane s slabim splošnim stanjem in vročino (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
Poročali so o različnih reakcijah, ki bi lahko bile alergijskega izvora. Znaki tovrstnih preobčutljivostnih reakcij so lahko slabo počutje, omotica, zaspanost, navzea (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje, driska, vročina, mrzlica, kožni izpuščaji, vnetje žil, bolečine v mišicah in sklepih, padec krvnega tlaka, težave z ledvicami in jetri ter zapora žolčevoda (biliarna obstrukcija). V zelo redkih primerih so poročali o preobčutljivostnih reakcijah s smrtnim izidom.
- Pljučnica se po ukinitvi zdravljenja z zdravilom Jayempi izboljša.
- Hude vnetne črevesne bolezni (kolitis, divertikulitis) in perforacija črevesa pri prejemnikih presadka.
- Huda driska pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo.
- Motnje prebavil, ki povzročijo drisko, bolečino v trebuhu, zaprtje, občutek siljenja na bruhanje in bruhanje.
- Nekatero vrsto limfoma (hepatosplenični limfom celic T).

- Bolezen bele možganovine (PML), ki jo povzroči virus JC.
- Če imate težave s siljenjem na bruhanje in občasnim bruhanjem, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravilo Jayempi jemljete po obroku, da se ti simptomi zmanjšajo. Če imate hudo drisko ali vas sili na bruhanje in bruhanje, to povejte zdravniku.

Neznana pogostost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Pojavi se lahko izpuščaj (dvignjene rdeče, rožnate ali škrlatne bulice, ki so občutljive na dotik), zlasti na rokah, dlaneh, prstih, obrazu in vratu, ki ga lahko spremlja tudi vročina (Sweetov sindrom, imenovan tudi akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).
- Občutljivost na sončno svetlobo, ki lahko povzroči obarvanje kože ali izpuščaj.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jayempi

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenici poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Da se zdravilo ne bo razlilo in da zmanjšate tveganje nenamernega razlitja, naj bo steklenica tesno zaprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jayempi

Učinkovina je azatioprin. En ml suspenzije vsebuje 10 mg azatioprina.

Druge sestavine so natrijev benzoat (E211), sukraloza (E955), aroma banane, citronska kislina monohidrat, mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat, ksantanski gumi in prečiščena voda. Glejte poglavje 2 „Zdravilo Jayempi vsebuje natrijev benzoat“ in “Zdravilo Jayempi vsebuje natrij”.

Izgled zdravila Jayempi in vsebina pakiranja

Zdravilo Jayempi je rumena, viskozna peroralna suspenzija. Na voljo je v steklenici po 200 ml in ima za otroke varno zaporko. Eno pakiranje vsebuje eno steklenico, nastavek za steklenico in dve brizgi za odmerjanje (brizga z rdečim batom je označena z merilno skalo do 3 ml, brizga z belim batom pa je označena z merilno skalo do 12 ml).

Zdravnik ali farmacevt vam bo glede na predpisani odmerek svetoval, katero brizgo uporabite.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za odmerjanje odmerka v ml v skladu s predpisanim odmerjanjem sta v pakiranje vključeni dve peroralni brizgi; 3 ml (z rdečim batom) in 12 ml (z belim batom). Peroralni brizgi imata merilno skalo z oznakami po 0,1 ml (1 mg) oz. 0,25 ml (2,5 mg).

Spodnja preglednica prikazuje pretvorbo odmerka (mg) v volumen (ml) za razpon starosti, telesne mase in odmerkov, pri uporabi obeh peroralnih brizg.

Preglednica 1: Pretvorba odmerka (mg) v volumen (ml) pri uporabi obeh peroralnih brizg

| Starost (leta) | Telesna masa* (kg) | Odmerek | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|---------|------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | 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 mesec | 4,5 | 4,5 | 0,5 | 9,0 | 0,9 | 13,5 | 1,4 | 18,0 | 1,8 | 22,5 | 2,3 |
| 2 meseca | 5,6 | 5,6 | 0,6 | 11,2 | 1,1 | 16,8 | 1,7 | 22,4 | 2,2 | 28,0 | 2,8 |
| 3 mesece | 6,4 | 6,4 | 0,6 | 12,8 | 1,3 | 19,2 | 1,9 | 25,6 | 2,6 | 32,0 | 3,25 |
| 4 mesece | 7,0 | 7,0 | 0,7 | 14,0 | 1,4 | 21,0 | 2,1 | 28,0 | 2,8 | 35,0 | 3,50 |
| 5 mesecev | 7,5 | 7,5 | 0,8 | 15,0 | 1,5 | 22,5 | 2,3 | 30,0 | 3,0 | 37,5 | 3,75 |
| 6 mesecev | 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 za dečke, pridobljen iz grafikonov rasti SZO (0–10 let) in Združenega kraljestva (11–18 let)

† Odmerke, manjše ali enake 30 mg, je treba odmeriti s 3-mililitrsko peroralno brizgo (z rdečim batom) z merilno skalo z oznakami po 0,1 ml. Odmerke, večje od 30 mg, je treba odmeriti z

12-mililitrsko peroralno brizgo (z belim batom) z merilno skalo z oznakami po 0,25 ml (osenčena polja v preglednici).

Zdravstveni delavec mora bolniku ali skrbniku svetovati, katero brizgo naj uporabi, da odmeri pravi volumen.