

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jayempi 10 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml suspension innehåller 10 mg azatioprin.

Hjälpämnen med känd effekt

Suspensionen innehåller 1,5 mg natriumbensoat (E211) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Gul viskös suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Jayempi är avsett att användas i kombination med andra immunsuppressiva medel som profylax mot transplantatavstötning hos patienter som fått allogent njur-, lever-, hjärt-, lung- eller bukspottkörteltransplantation. Azatioprin är avsett att användas i immunsuppressiva behandlingsregimer, som tillägg till immunsuppressiva medel som utgör grunden i behandlingen (basimmunsuppression).

Jayempi används som immunsuppressiv antimetabolit, antingen ensamt eller, mer vanligt, i kombination med andra medel (vanligtvis kortikosteroider) och/eller procedurer som påverkar immunsvaret.

Jayempi är avsett för patienter som inte tolererar glukokortikosteroider eller med otillräckligt behandlingssvar trots behandling med höga doser glukokortikosteroider, vid följande sjukdomar:

- svår aktiv reumatoid artrit (kronisk polyartrit) som inte kan hållas under kontroll med mindre toxiska medel (sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel, DMARD)
- autoimmun hepatit
- systemisk lupus erythematosus
- dermatomyosit
- polyarteritis nodosa
- pemfigus vulgaris och bullös pemfigoid
- Behçets sjukdom
- refraktär autoimmun hemolytisk anemi orsakad av ”varma” IgG-antikroppar
- kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura.

Jayempi används för behandling av måttligt svåra till svåra former av kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) hos patienter som behöver behandling med glukokortikosteroider men inte tolererar glukokortikosteroider, eller patienter vars sjukdom inte går att behandla med annan första linjens standardbehandling.

Det är också avsett för vuxna patienter med skovvis multipel skleros i de fall en immunmodulerande behandling är indicerad men behandling med betainterferon inte är möjlig, eller om man vid tidigare behandling med azatioprin uppnått en stabil behandlingskur.

Jayempi är avsett för behandling av generaliserad myasthenia gravis. Beroende på sjukdomens svårighetsgrad ska Jayempi ges i kombination med glukokortikosteroider på grund av den långsamt insättande effekten i början av behandlingen, varefter glukokortikoiddosen sänks stegvis efter flera månaders behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Jayempi ska sättas in av läkare med erfarenhet av administrering och övervakning av immunsuppressiva läkemedel.

Dosering

Transplantation

Beroende på vilken immunsuppressiv behandlingsregim som väljs kan en dos på upp till 5 mg/kg kroppsvikt per dag ges den första behandlingsdagen.

Underhållsdosen kan variera från 1–4 mg/kg kroppsvikt per dag och måste ställas in efter kliniskt behov och hematologisk tolerans.

På grund av risken för transplantatavstötning ska behandling med azatioprin fortsätta på obestämd tid, även om endast låga doser behövs.

Multipel skleros (endast vuxna)

Vanlig dos för behandling av skovvis förloppande multipel skleros är mellan 2 och 3 mg/kg kroppsvikt per dag.

Behandling kan behöva pågå i över 1 år innan effekt märks, och minst 2 års behandling kan behövas innan sjukdomen faktiskt är under kontroll.

Myasthenia gravis

Rekommenderad dos för behandling av myasthenia gravis är 2 mg/kg till 3 mg/kg kroppsvikt per dag. Behandlingseffekt ses vanligen tidigast 2 till 6 månader efter behandlingsstarten. Beroende på sjukdomens svårighetsgrad ska Jayempi i början av behandlingen ges i kombination med glukokortikosteroider på grund av den långsamt insättande effekten. Glukokortikosteroiddosen kan sedan sänkas gradvis under flera månaders tid.

Behandling med Jayempi ska fortsätta i minst 2 till 3 år.

Kronisk aktiv autoimmun hepatit

Den initiala dosen är vanligen 1,0 till 1,5 mg/kg kroppsvikt per dag och underhållsdosen är upp till 2 mg/kg kroppsvikt per dag.

Dos vid andra sjukdomar

I allmänhet är startdosen 1 till 3 mg/kg kroppsvikt per dag och ska ställas in efter kliniskt svar (vilket eventuellt inte blir märkbart förrän efter veckor eller månader) och hematologisk tolerans.

När patienten visar svar på behandlingen ska dosminskning till lägsta möjliga dos som upprätthåller detta behandlingssvar övervägas. Om patientens tillstånd inte förbättrats efter 3 till 6 månader ska utsättning av läkemedlet övervägas.

Den underhållsdos som behövs kan variera från mindre än 1 mg/kg kroppsvikt per dag till 3 mg/kg kroppsvikt per dag, beroende på vilket kliniskt tillstånd som behandlas och varje enskild patients behandlingssvar samt hematologiska tolerans.

För patienter med IBD ska dock minst 12 månaders behandling övervägas eftersom ett behandlingssvar eventuellt inte kan ses kliniskt förrän efter 3 till 4 månader.

Interaktioner med xantinoxidashämmare

När xantinoxidashämmare som allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol administreras samtidigt ska dosen azatioprin minskas till en fjärdedel av den normala dosen eftersom allopurinol, oxipurinol och tiopurinol minskar nedbrytningen av azatioprin (se avsnitt 4.5).

Tabellen nedan visar omvandling mellan dos (i mg) och volym (i ml) för de två orala sprutorna för olika ålder, kroppsvikt och dos.

Tabell 1: Omvandling mellan dos (i mg) och volym (i ml) för de två orala sprutorna

Ålder (år)	Vikt* (kg)	Dos†									
		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 mån.	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mån.	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mån.	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mån.	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mån.	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mån.	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:e percentilen för pojkar hämtat från tillväxtdiagram från WHO (0–10 år) och Storbritannien (11–18 år).

† Doser på högst 30 mg dras upp med den orala 3 ml-sprutan (röd) graderad i steg om 0,1 ml (1 mg). Doser över 30 mg dras upp med den orala 12 ml-sprutan (vit) graderad i steg om 0,25 ml (2,5 mg) (skuggade områden ovan).

Särskilda populationer

Pediatrik population

Transplantation

Doseringen för den pediatrika populationen är densamma som för vuxna.

Myasthenia gravis

Doseringen för den pediatrika populationen är densamma som för vuxna.

Kronisk aktiv autoimmun hepatit

Doseringen för den pediatrika populationen är densamma som för vuxna.

Dos vid andra sjukdomar

Doseringen för den pediatrika populationen är densamma som för vuxna.

Juvenil idiopatisk artrit

Säkerhet och effekt för Jayempi för barn (0 till 16 år) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Multipel skleros

Det finns ingen relevant användning av Jayempi för en pediatrik population för indikationen multipel skleros.

Överviktiga barn

Barn som bedöms som överviktiga kan behöva doser i den övre delen av doseringsintervallet. Noggrann övervakning av behandlingssvaret rekommenderas därför (se avsnitt 5.2).

Äldre

Övervakning av njur- och leverfunktion rekommenderas, med dossänkning vid nedsatt funktion (se avsnitt 4.2). Dosen ska ligga i den nedre delen av normalintervallet. För kontroll av blodstatus, se avsnitt 4.4.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion ska dosen minskas till den nedre delen av normalintervallet (se avsnitt 4.4).

Patienter med TPMT-brist

Patienter med ärftligt låg eller ingen aktivitet hos tiopurin S-metyltransferas (TPMT) löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet vid konventionella doser azatioprin och dosen måste i regel minskas betydligt. Optimal startdos för patienter med homozygot brist har inte fastställts (se avsnitten 4.4 och 5.2).

De flesta patienter med heterozygot TPMT-brist kan tolerera de rekommenderade azatiopriindoserna, men vissa kan behöva en dosminskning. Geno- och fenotypstestning för bestämning av TPMT finns (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för svår azatioprintoxicitet (se avsnitt 4.4). Dessa patienter behöver vanligtvis en dosminskning, särskilt de som är homozygota för en NUDT15-variant. Genotypstestning för NUDT15-varianter kan övervägas innan azatioprin sätts in. Noggrann övervakning av blodstatus är i alla händelser nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Jayempi är avsett för oral användning och måste blandas på nytt genom att skakas före administrering.

För att mäta upp dosen i ml enligt den ordinerade doseringen ingår två orala sprutor i förpackningen: 3 ml (med röd kolv) och 12 ml (med vit kolv). De orala sprutorna är graderade i 0,1 ml- och 0,25 ml-steg (1 mg respektive 2,5 mg).

Sjukvårdspersonalen ska informera patienten eller vårdaren om vilken spruta de ska använda för att administrera rätt volym.

För vuxna utan sväljsvårigheter kan orala beredningar i fast form passa bättre och vara bekvämare.

Jayempi ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av måltid eller mjölk.

Efter varje dos ska patienten dricka vatten för att se till att en korrekt och jämn dos når magsäcken.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen azatioprin, 6-merkaptopurin (metabolit av azatioprin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Levande vaccin, särskilt BCG, smittkoppor, gula febern (se avsnitt 4.5).
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Övervakning

Behandling med Jayempi under pågående allvarliga infektioner, vid svåra leversjukdomar och allvarligt nedsatt benmärgsfunktion samt vid pankreatit, ska endast sättas in efter noggrann nytta-riskbedömning och med de försiktighetsåtgärder som anges nedan.

I synnerhet är övervakning av blodstatus viktigt. Om det behövs ska underhållsdosen minskas så mycket som möjligt, så länge man ser ett kliniskt behandlingsvar.

Azatioprin ska endast förskrivas om patienten kan övervakas i tillräcklig omfattning avseende hematologiska och hepatiska effekter under hela behandlingstiden.

Under de första 8 behandlingsveckorna måste komplett blodstatus, inklusive antalet trombocyter, analyseras minst en gång i veckan. Tätare kontroller ska utföras

- om höga doser används,
- hos äldre patienter,
- vid nedsatt njurfunktion. Vid hematologisk toxicitet måste dosen sänkas (se även avsnitten 4.2 och 5.2).
- vid nedsatt leverfunktion. Om så är fallet ska leverfunktionen kontrolleras med jämna mellanrum. Vid hepatisk eller hematologisk toxicitet måste dosen sänkas (se även avsnitten 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion måste stå under särskild övervakning när de får azatioprin eftersom livshotande leverskador har rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta är särskilt viktigt för patienter med gravt nedsatt leverfunktion, och azatioprin ska endast ges efter noggrann nytta-riskbedömning.

Azatioprin är levertoxiskt, varför regelbundna kontroller av leverfunktioner ska göras under behandlingen. Tätare kontroller rekommenderas om patienten har en leversjukdom eller genomgår en annan behandling med en potentiellt levertoxisk biverkning. Patienterna ska instrueras att omedelbart sluta ta azatioprin om de får gulsot.

Efter de första 8 veckorna kan blodstatus kontrolleras mera sällan och då upprepas en gång i månaden, eller åtminstone med högst 3 månaders intervall (kvartalsvis).

Vid första tecken på onormala blodvärden ska behandlingen omedelbart sättas ut, eftersom leukocyt- och trombocytvärdena kan fortsätta falla även efter avbruten behandling.

Patienter som får azatioprin måste instrueras att informera läkare omedelbart om de får tecken på en infektion, oväntade blåmärken eller blödningar eller andra tecken på benmärgshämning. Benmärgshämningen är reversibel vid snabb utsättning av azatioprin.

Tiopurinmetyltransferas (TPMT)

Hos omkring 10 % av patienterna är enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) mindre aktivt på grund av genetisk polymorfism. Nedbrytningen av azatioprin är lägre, i synnerhet hos homozygota individer, varför risken för myelotoxiska effekter är högre hos dessa patienter.

Effekten kan förstärkas av samtidig administrering av läkemedel som hämmar enzymet TPMT, t.ex. olsalazin, mesalazin och sulfasalazin (se avsnitt 4.5). Ett möjligt samband mellan nedsatt TPMT-

aktivitet och sekundär leukemi och myelodysplasi har också rapporterats hos enskilda patienter som får 6-merkaptopurin (azatioprins aktiva metabolit) i kombination med andra cytotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.8).

Testning för TPMT-brist rekommenderas före behandlingen, särskilt om azatioprin ska ges i höga doser och vid snabb försämring av blodstatus.

Patienter med NUDT15-variant

Patienter med ärftlig muterad NUDT15-gen löper ökad risk för allvarlig azatioprintoxicitet, till exempel tidig leukopeni och alopeci, vid behandling med tiopurin i vanliga doser. Dosen behöver i de flesta fall minskas, särskilt hos patienter som är homozygota bärare av NUDT15-varianterna (se avsnitt 4.2). Frekvensen NUDT15 c.415C>T varierar med etnicitet och är cirka 10 % hos östasiater, 4 % hos latinamerikaner, 0,2 % hos européer och 0 % hos afrikaner. Noggrann övervakning av blodstatus krävs i samtliga fall.

Lesch-Nyhans syndrom

Begränsade data tyder på att azatioprin inte har effekt hos patienter med ärftlig brist på hypoxantinguanin-fosforibosyltransferas (Lesch-Nyhans syndrom). Azatioprin ska därför inte ges till dessa patienter.

Varicella zoster-virusinfektion

Infektion med varicella zoster-virus (VZV, dvs. vattkoppor och herpes zoster) kan bli allvarlig under administrering av immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.8).

Före administrering av immunsuppressiva medel ska förskrivande läkare kontrollera om patienten har haft VZV. Serologisk testning kan visa på tidigare exponering.

Patienter som inte tidigare exponerats ska undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller herpes zoster. Om patienten exponeras för VZV måste särskild försiktighet iakttas för att förhindra att vattkoppor eller herpes zoster utvecklas. Passiv immunisering med varicella zoster-immunglobulin (VZIG) kan övervägas.

Om patienten har smittats med VZV ska lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan omfatta antiviral behandling, utsättning av behandlingen med azatioprin och stödjande vård.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML, en opportunistisk infektion orsakad av JC-virus, har rapporterats hos patienter som får azatioprin samtidigt med andra immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.8). Immunsuppressiv behandling ska avbrytas vid första tecken eller symtom som tyder på PML och patienten ska utredas för fastställande av diagnos.

Mutagenicitet

Kromosomavvikelser har påvisats hos både manliga och kvinnliga patienter som behandlats med azatioprin. Det är svårt att bedöma azatioprinetts roll i utvecklingen av dessa avvikelser.

Kromosomavvikelser som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlats med azatioprin. Förutom i mycket sällsynta fall har inte några uppenbara fysiska tecken på avvikelser observerats hos barn till azatioprinbehandlade patienter.

Azatioprin och långvägigt ultraviolett ljus (UV-ljus) har visat sig ha en synergistisk klastogen effekt på patienter som behandlas med azatioprin för olika sjukdomstillstånd.

Karcinogenicitet

Patienter som genomgår immunsuppressiv behandling, inklusive med azatioprin, löper ökad risk att utveckla lymfoproliferativa störningar och andra maligniteter, särskilt hudcancer (melanom och icke-

melanom), sarkom (Kaposis och icke-Kaposis) och livmoderhalscancer *in situ* (se avsnitt 4.8). Den högre risken verkar stå i relation till immunsuppressionens grad och varaktighet. Rapporter har förekommit om partiell regression av den lymfoproliferativa störningen efter utsättning av den immunsuppressiva behandlingen.

En behandlingsregim som består av flera immunsuppressiva medel (inklusive tiopuriner) ska därför användas med försiktighet, eftersom den kan leda till lymfoproliferativa störningar, ibland med dödsfall. En kombination av flera immunsuppressiva medel som ges samtidigt ökar risken för Epstein-Barr virus (EBV)-associerade lymfoproliferativa störningar.

Det finns rapporter om hepatospleniskt T-cellslymfom hos IBD-patienter som tar azatioprin samtidigt med TNF-hämmande läkemedel.

Patienter som får flera immunsuppressiva medel kan riskera att få alltför kraftig immunsuppression. Sådan behandling ska därför hållas på lägsta effektiva nivå.

Liksom för patienter med hög risk att utveckla hudcancer ska exponering för solljus och UV-ljus begränsas, och patienterna ska bära skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor för att minimera risken för hudcancer och ljuskänslighet (se även avsnitt 4.8).

Makrofagaktiveringssyndrom

Makrofagaktiveringssyndrom (MAS) är en känd, livshotande sjukdom som kan utvecklas hos patienter med autoimmuna sjukdomar, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), och det kan potentiellt finnas en ökad känslighet för utveckling av sjukdomen när azatioprin används. Vid konstaterad eller misstänkt MAS ska utredning och behandling inledas så tidigt som möjligt, och behandlingen med azatioprin ska avbrytas. Läkaren ska vara uppmärksam på symtom på infektion såsom EBV och cytomegalovirus (CMV), eftersom dessa är kända utlösande faktorer för MAS.

Teratogenicitet/preventivmedel

Azatioprin var mutagent och teratogent i prekliniska studier (se avsnitt 5.3). Eftersom det finns motstridiga resultat vad gäller azatioprins teratogena potential hos människa måste såväl manliga som kvinnliga patienter i reproduktiv ålder använda preventivmedel i minst 6 månader efter avslutad azatioprinbehandling. Detta gäller även patienter med nedsatt fertilitet på grund av kronisk uremi, eftersom fertiliteten oftast återgår till det normala efter transplantation. Azatioprin har rapporterats minska effekten av intrauterina preventivmedel (spiral eller kopparspiral). Andra eller kompletterande preventivmedel rekommenderas därför (se även avsnitt 4.6).

Neuromuskulära blockerare

Särskild försiktighet rekommenderas när azatioprin ges samtidigt med neuromuskulära blockerande medel som atrakurium, rokuronium, cisatrakurium eller suxametonium (även kallat succinylkolin) (se avsnitt 4.5). Narkosläkare ska före operation kontrollera om deras patienter behandlas med azatioprin.

Vaccination

Vaccination med levande vacciner kan orsaka infektioner hos personer med nedsatt immunförsvar. Därför rekommenderas att patienterna inte får något levande vaccin förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.5).

Ribavirin

Samtidig användning av ribavirin och azatioprin rekommenderas inte. Ribavirin kan minska effekten och öka toxiciteten av azatioprin (se avsnitt 4.5).

Myelosuppressiva medel

Dosen ska minskas vid samtidig användning av azatioprin och myelosuppressiva medel.

Hjälpämnen

Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg natriumbensoat per ml vilket motsvarar 300 mg/200 ml.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vacciner

Azatioprins immunsuppressiv effekt kan leda till en atypisk och möjligen skadlig respons på levande vacciner. Immunisering med levande vacciner rekommenderas därför inte förrän tidigast 3 månader efter avslutad behandling med azatioprin (se avsnitt 4.4).

Immunsuppressiva patienter får inte vaccineras med levande vacciner, eftersom de kan riskera att få en infektion av det levande vaccinet (se avsnitt 4.4).

En försvagad immunrespons på inaktiverade vacciner eller toxoidvacciner är sannolik. Detta har observerats med hepatit B-vaccin hos patienter som behandlas med en kombination av azatioprin och kortikosteroider. Resultatet av vaccinationen måste därför alltid kontrolleras genom titermätning. En mindre klinisk studie har visat att vanliga terapeutiska doser azatioprin inte försämrar immunsvaret på polyvalent pneumokockvaccin (bedömt på basis av genomsnittlig specifik koncentration av antikapsulära antikroppar).

Effekter av samtidig läkemedelsbehandling på azatioprin

Ribavirin

Ribavirin hämmar enzymet inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH), vilket leder till lägre produktion av aktiva 6-tioguaninnukleotider. Kraftig benmärgshämning har rapporterats efter samtidig administrering av azatioprin och ribavirin, varför samtidig administrering inte rekommenderas (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Cytostatika/myelosuppressiva medel

Om möjligt ska samtidig administrering av cytostatika eller läkemedel som kan ha en myelosuppressiv effekt, t.ex. penicillamin, undvikas (se avsnitt 4.4). Kliniska rapporter om interaktioner mellan azatioprin och trimetoprim/sulfametoxazol som leder till allvarliga hematologiska avvikelser är motstridiga.

Det har förekommit fallrapporter som tyder på att hematologiska avvikelser kan utvecklas på grund av samtidig administrering av azatioprin och ACE-hämmare.

Det finns misstankar om att cimetidin och indometacin skulle kunna ha myelosuppressiva effekter som kan förstärkas av samtidig administrering av azatioprin.

Allopurinol/oxipurinol/tiopurinol och andra xantinoxidashämmare

Aktiviteten hos xantinoxidas hämmas av allopurinol, oxipurinol och tiopurinol, vilket leder till minskad omvandling av biologiskt aktiv 6-tioinosinsyra till biologiskt inaktiv 6-tiourinsyra. När allopurinol, oxipurinol och/eller tiopurinol ges samtidigt med 6-merkaptopurin eller azatioprin, ska dosen 6-merkaptopurin och azatioprin minskas till en fjärdedel av den ursprungliga dosen (se avsnitt 4.2).

Baserat på icke-kliniska data kan andra xantinoxidashämmare, t.ex. febuxostat, förlänga azatioprins aktivitet och eventuellt leda till förstärkt benmärgshämning. Samtidig administrering rekommenderas inte, eftersom data är otillräckliga för fastställande av lämplig dosminskning.

Derivat av aminosalicylat

Det finns belägg såväl *in vitro* som *in vivo* för att derivat av aminosalicylat (t.ex. olsalazin, mesalazin och sulfasalazin) hämmar TPMT-enzymet. Lägre azatiopridoser ska därför övervägas när det ges samtidigt med derivat av aminosalicylat (se även avsnitt 4.4).

Metotrexat

Oralt metotrexat 20 mg/m² ökade AUC för 6-merkaptopurin med cirka 31 % medan 2 respektive 5 g/m² intravenöst metotrexat ökade AUC för 6-merkaptopurin med 69 % respektive 93 %. När azatioprin administreras samtidigt med högdosmetotrexat ska dosen därför justeras för att bibehålla en lämplig nivå av vita blodkroppar.

Effekter av azatioprin på samtidigt administrerade läkemedel

Antikoagulantia

En minskning av den antikoagulerande effekten av warfarin har beskrivits efter samtidig användning av azatioprin.

Neuromuskulära blockerare

Det finns klinisk evidens för att azatioprin motverkar effekten av icke-depolariserande muskelavslappnande medel. Experimentella data bekräftar att azatioprin upphäver den neuromuskulära blockaden som produceras av icke-depolariserande medel, och visar att azatioprin förstärker den neuromuskulära blockaden av depolariserande medel (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Missbildningar orsakade av azatioprin har setts i djurförsök. I studier på djur var azatioprin teratogent och embryotoxiskt (se avsnitt 5.3). Det finns motstridiga resultat vad gäller azatioprins teratogena effekt hos människa. Azatioprin får endast ges under graviditet efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Såväl manliga som kvinnliga patienter i reproduktiv ålder ska använda preventivmedel under behandling med azatioprin. Män ska inte bli fäder under behandlingen och i 6 månader efter avslutad behandling. Detta gäller även patienter med nedsatt fertilitet på grund av kronisk uremi, eftersom fertiliteten oftast återgår till det normala efter transplantation.

Fallrapporter visar att intrauterina preventivmedel (spiral eller kopparspiral) eventuellt inte har effekt under azatioprinbehandling. Därför ska andra eller kompletterande preventivmetoder rekommenderas.

Man vet att betydande mängder azatioprin och dess metaboliter passerar över moderkakan och fosterhinnor och därmed överförs från moder till foster.

Förändrad blodstatus (leukopeni och/eller trombocytopeni) har rapporterats hos ett antal nyfödda barn vars mödrar fick azatioprin under graviditeten. Under graviditeten rekommenderas extra noggrann hematologisk övervakning av modern.

En tillfällig försvagning av immunsvaret upptäcktes hos nyfödda som exponerats intrauterint för en kombination av azatioprin och prednison. Det har förekommit rapporter om intrauterin

tillväxthämning, för tidigt födda barn och låg födelsevikt i samband med azatioprin, i synnerhet vid kombination med kortikosteroider. Det finns också data om missfall efter att modern eller fadern exponerats.

Kromosomavvikelse som försvinner med tiden har påvisats i lymfocyter från barn till patienter som behandlats med azatioprin. Förutom i mycket sällsynta fall har inte några uppenbara fysiska tecken på avvikelser observerats hos barn till azatioprinbehandlade patienter.

Amning

6-merkaptopurin, den aktiva metaboliten till azatioprin, har påvisats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som behandlas med azatioprin. Amning är kontraindicerat under behandling med azatioprin (se avsnitt 4.3). Om behandling med azatioprin inte kan undvikas ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Det finns inga prekliniska eller kliniska data om azatioprins eventuella inverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Jayempi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna är benmärgshämning, som oftast visar sig som leukopeni och trombocytopeni; virus-, svamp- och bakterieinfektioner; livshotande leverskada; överkänslighet, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna nedan redovisas indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) (inkluderar enstaka fall), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner (hos transplanterade patienter som behandlas med azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel).
	Mindre vanliga	Virus-, svamp- och bakterieinfektioner (hos andra patienter).
	Mycket sällsynta	Fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) orsakad av JC-virus har rapporterats efter användning av azatioprin i kombination med andra immunsuppressiva medel (se avsnitt 4.4).

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper).	Sällsynta	Neoplasier inklusive lymfoproliferativa störningar, hudcancer (malignt melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi), livmodercancer, cervixcancer, akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (se även avsnitt 4.4).
	Mycket sällsynta	Hepatospleniskt T-cellslymfom (hos IBD-patienter som använder andra TNF-hämmande läkemedel samtidigt).
Störningar i blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni
	Vanligt	Trombocytopeni
	Mindre vanligt	Anemi
	Sällsynt	Agranulocytos, pancytopeni, aplastisk anemi, megaloblastanemi och benmärgssvikt
	Mycket sällsynta	Hemolytisk anemi
Störningar i immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Mycket sällsynt	Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Störningar i andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Pneumonit (reversibel)
Störningar i magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar
	Mindre vanligt	Pankreatit
	Mycket sällsynt	Kolit, divertikulit och intestinal perforation hos transplanterade patienter, diarré (svår) hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom
Störningar i lever och gallvägar	Mindre vanliga	Kolestas
	Sällsynt	Leverskada
Störningar i hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom), ljuskänslighet
Undersökningar	Mindre vanliga	Onormalt leverfunktionstest

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner och infestationer

Patienter som får azatioprin, enbart eller i kombination med andra immunsuppressiva medel, särskilt kortikosteroider, har visat ökad känslighet för virus-, svamp- och bakterieinfektioner, inklusive svåra eller atypiska infektioner av varicella, herpes zoster och andra infektiösa patogener (se avsnitt 4.4).

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Risken för att utveckla non-Hodgkins lymfom och andra maligniteter, i synnerhet hudcancer (melanom och icke-melanom), sarkom (Kaposi och icke-Kaposi) och livmoderhalscancer *in situ* är förhöjd hos patienter som får immunsuppressiva medel, särskilt hos transplanterade patienter som får aggressiv behandling, och sådan behandling ska hållas på lägsta effektiva nivå (se avsnitt 4.4). Den ökade risken för non-Hodgkins lymfom hos immunsupprimerade patienter med reumatoid artrit, jämfört med hos den allmänna populationen, verkar åtminstone delvis vara kopplad till själva sjukdomen.

Sällsynta rapporter om akut myeloisk leukemi och myelodysplasi har förekommit (vissa associerade med kromosomförändringar).

Störningar i blodet och lymfsystemet

Den vanligaste biverkningen av azatioprin är en dosrelaterad, vanligen reversibel benmärgshämning som oftast visar sig som leukopeni, men ibland även som trombocytopeni och anemi, och i sällsynta fall som agranulocytos, pancytopeni och aplastisk anemi.

Dessa tillstånd uppstår särskilt hos patienter som är predisponerade för benmärgshämning, t.ex. patienter med TPMT-brist och nedsatt njur- eller leverfunktion, samt hos patienter som inte kan sänka azatioprindosen när de samtidigt behandlas med allopurinol.

Reversibel, dosrelaterad makrocytos och ökad mängd hemoglobin i erythrocyter har inträffat i samband med azatioprinbehandling. Megaloblastiska benmärgsförändringar har också observerats, men allvarlig megaloblastanemi och erytroid hypoplasi är sällsynt.

Störningar i immunsystemet

Flera olika kliniska syndrom, som verkar vara idiosynkratiska manifestationer av överkänslighet, har i enstaka fall beskrivits efter administrering av azatioprin. Kliniska tecken är allmän sjukdomskänsla, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, feber, frossbrytningar, exantem, erythema nodosum, vaskulit, myalgi, artralgi, hypotoni, njurdysfunktion, leverdysfunktion och kolestas. I många fall har upprepad exponering bekräftat sambandet med azatioprin.

Överkänslighetsreaktioner och annan signifikant underliggande patologi kan ha bidragit till de mycket sällsynta dödsfall som har rapporterats.

Omedelbar utsättning av azatioprin och vid behov insättning av cirkulationsstöd har i de flesta fall lett till återhämtning. Efter en överkänslighetsreaktion mot azatioprin ska i varje enskilt fall behovet av fortsatt administrering av azatioprin noggrant övervägas.

Störningar i magtarmkanalen

Gastrointestinala besvär visar sig främst i form av illamående efter intag av oralt azatioprin. Ett fåtal patienter drabbas av illamående första gången de tar azatioprin. För att minska illamåendet ska dosen tas efter måltid.

Pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlas med azatioprin, särskilt hos njurtransplanterade patienter och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom. Det är svårt att hänföra pankreatit till administrering av ett specifikt läkemedel, men förnyad exponering har i en del fall bekräftat ett samband med azatioprin.

Allvarliga komplikationer som kolit, divertikulit och tarmperforation har rapporterats hos transplanterade patienter som får immunsuppressiv behandling. Något samband är emellertid inte klart fastställt och högdoskortikosteroider kan vara en bidragande orsak.

Allvarlig diarré, som återkommer vid förnyad exponering, har rapporterats hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom vilka behandlas med azatioprin. Vid exacerbation av symtomen hos dessa patienter ska ett möjligt samband med azatioprinbehandlingen övervägas.

Störningar i lever och gallvägar

Dosberoende kolestas och försämrad leverfunktion har i en del fall rapporterats i samband med azatioprinbehandling, och går oftast tillbaka när behandlingen sätts ut. Detta kan ha samband med symtom på en överkänslighetsreaktion.

Sällsynta men livshotande leverskador vid långtidsbehandling med azatioprin har beskrivits, främst hos transplanterade patienter. Histologiska fynd är sinusoidal dilatation, peliosis hepatis, veno-ocklusiv sjukdom och nodulär regenerativ hyperplasi. I vissa fall har utsättning av azatioprin lett till en tillfällig eller permanent förbättring av leverhistologi och symtom.

Störningar i hud och subkutan vävnad

Alopeci har beskrivits såväl vid monoterapi som vid kombinationsbehandling med azatioprin. I många fall gick tillståndet tillbaka spontant trots fortsatt behandling. Sambandet mellan alopeci och azatioprin är fortfarande oklart.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet som listas i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Symtom

Den vanligaste effekten av överdosering med azatioprin är myelosuppression med avvikande blodstatus, som kan vara som störst efter 9 till 14 dagar. De viktigaste symtomen på myelosuppression är sår i munhåla och svalg, blåmärken, feber av okänd etiologi och oförklarlig infektion. Spontanblödningar och extrem trötthet kan också förekomma. Sannolikheten för dessa symtom är högre efter en mindre överdosering som pågår under längre tid än efter en enstaka akut överdos. Ett fall där en patient tog en engångsdos om 7,5 g azatioprin har rapporterats. Akuta symtom var illamående, kräkningar och diarré, följt av medelsvår leukopeni och en lättare leverfunktionsnedsättning. Patienten återhämtade sig utan följdillstånd.

Behandling

Eftersom det inte finns någon specifik antidot ska blodstatus övervakas noga, lämplig symtomatisk behandling sättas in om så behövs och blodtransfusion ges i tillämpliga fall.

Vid överdosering har aktiva åtgärder (t.ex. aktivt kol) sannolikt endast effekt om de ges inom 60 minuter efter intaget.

Azatioprin är partiellt dialyserbart. Det är inte känt om dialys är till nytta för patienter som tagit en överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX01.

Verkningsmekanism

Azatioprin är en inaktiv prodrug till 6-merkaptopurin (6-MP), som fungerar som purinantagonist men som måste tas upp i cellerna och genomgå intracellulär anabolism till tioguaninnukleotider (TGN) för sin immunsuppressiva verkan. TGN och andra metaboliter (t.ex. 6-metylmerkaptopurinribonukleotider) hämmar *de novo*-purinsyntes och purinnukleotidkonversioner. TGN inkorporeras också i nukleinsyror och detta bidrar till läkemedlets immunsuppressiva effekt. Andra potentiella mekanismer hos azatioprin är följande:

- Hämning av flera signalvägar i nukleinsyrasyntesen och därmed förhindrad proliferation och aktivitet hos de celler som medverkar i immunsvaret (B- och T-lymfocyter).

På grund av dessa mekanismer kan det hända att den terapeutiska effekten av azatioprin inte blir märkbar förrän efter flera veckors eller månaders behandling (se avsnitt 4.2).

Till skillnad från 6-MP är aktiviteten hos azatioprinmetaboliten 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol inte helt fastställd. Jämfört med 6-MP verkar den emellertid modifiera azatioprins aktivitet i flera system.

I en kontrollerad studie på patienter med myasthenia gravis visade sig azatioprin (2,5 mg/kg kroppsvikt per dag) i kombination med prednisolon vara signifikant bättre än prednisolon och placebo avseende behandlingssvikt. Efter 15 månader observerades dessutom en glukokortikosteroidsparande effekt. Efter 36 månader behövde 63 % av patienterna i azatiopringruppen inte längre behandlas med glukokortikosteroider, jämfört med endast 20 % i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av azatioprin är ofullständig och varierande. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för 6-MP efter administrering av 50 mg azatioprin är 47 % (intervall: 27–80 %). Absorptionen av azatioprin är likartad i hela magtarmkanalen, dvs. magsäcken, jejunum och blindtarmen. Absorptionen av 6-MP efter intag av azatioprin varierar däremot beroende på absorptionsställe, med högst nivå i tomtarmen, följt av magsäcken och blindtarmen.

I en jämförande biotillgänglighetsstudie på friska frivilliga vuxna (n=29) visade sig 50 mg azatioprin oral suspension vara bioekvivalent med referenstabletten på 50 mg avseende AUC, men inte C_{max} . Genomsnittligt (90 % KI) C_{max} med den orala suspensionen var 12 % (93–135 %) högre än med tabletten, även om intervallet för C_{max} -värdet var i stort detsamma för den orala suspensionen och tabletten: 5,7–40,0 respektive 4,4–39,5 ng/ml.

Interaktioner med föda har inte studerats men farmakokinetiska studier med 6-merkaptopurin har utförts som även är relevanta för azatioprin. Den genomsnittliga relativa biotillgängligheten för 6-merkaptopurin var cirka 26 % lägre efter administrering tillsammans med föda och mjölk än vid fasta. 6-merkaptopurin är inte stabilt i mjölk på grund av innehållet av xantinoxidas (30 % nedbrytning inom 30 minuter) (se ”Metabolism”). Azatioprin ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av måltid eller mjölk (se avsnitt 4.2).

Det finns inget samband mellan plasmakoncentrationen av azatioprin och 6-merkaptopurin och behandlingseffekten eller toxiciteten av azatioprin.

Distribution

Azatioprin distribueras snabbt i kroppen. Distributionsvolymen för azatioprin vid jämvikt (V_{dss}) är inte känd. Genomsnittlig (\pm SD) skenbar V_{dss} för 6-MP är 0,9 (\pm 0,8) l/kg, men detta värde är sannolikt för lågt eftersom 6-MP bryts ner i hela kroppen och inte bara i levern. Ungefär 30 % av azatioprinet är bundet till plasmaproteiner.

Azatioprin och dess metaboliter passerar genom det centrala nervsystemet. Koncentrationen av 6-MP i cerebrospinalvätskan är låg eller försumbar efter intravenös eller peroral administrering.

Metabolism

Azatioprin metaboliseras snabbt *in vivo* av glutation-S-transferas till metaboliterna 6-MP och 1-metyl-4-nitro-5-tioimidazol. 6-MP passerar snabbt cellmembranen och genomgår omfattande metabolisering till aktiva och inaktiva metaboliter i ett flertal metabola processer som sker i flera steg, utan att något specifikt enzym dominerar processen. På grund av den komplicerade metabolismen kan inte alla fall av utebliven effekt och/eller myelosuppression förklaras av hämning av ett enskilt enzym. De enzymer som främst ansvarar för nedbrytning av 6-MP och dess metaboliter är det polymorfa enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT) (se avsnitten 4.4 och 4.5), xantinoxidas (se avsnitten 4.5 och 5.2), inosinmonofosfatdehydrogenas (IMPDH) (se avsnitt 4.5) och hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas (HPRT). Andra enzymer som medverkar i bildandet av aktiva och inaktiva metaboliter är guanosinmonofosfatsyntetas (GMPS), som bildar TGN och inosintrifosfatpyrofosfatas (ITP-as).

Azatioprin metaboliseras även av aldehydoxidase till 8-hydroxiazatioprin, som sannolikt är aktivt. Även flera andra inaktiva metaboliter bildas i de fortsatta metabola processerna.

Det finns tecken på att polymorfism i de gener som kodar för de olika enzystem som är involverade i metabolismen av azatioprin kan förutsäga biverkningar vid behandling med azatioprin.

Tiopurinmetyltransferas (TPMT)

Aktiviteten hos TPMT har omvänt samband med 6-merkaptopurin-deriverad tioguaninnukleotidkoncentration i röda blodkroppar, där en högre koncentration av tioguaninnukleotid leder till större minskning av vita blodkroppar och neutrofiler. Individer med TPMT-brist får mycket höga cytotoxiska koncentrationer av TGN.

Genotypbestämning kan fastställa en patients allelmönster. För närvarande står tre alleler, nämligen TPMT*2, TPMT*3A och TPMT*3C, för cirka 95 % av alla individer med reducerad TPMT-aktivitet. Cirka 0,3 % (1:300) av patienterna har två icke-fungerande alleler av TPMT-genen (homozygot brist) och har låg eller ej detekterbar enzymaktivitet. Cirka 10 % av patienterna har en icke-fungerande TPMT-allel (heterozygot), vilket leder till låg eller intermediär TPMT-aktivitet, medan 90 % av alla individer har normal TPMT-aktivitet med två fungerande alleler. Hos cirka 2 % kan det också leda till mycket hög TPMT-aktivitet. Fenotypbestämning fastställer nivån av tiopurinnukleotider eller TPMT-aktivitet i röda blodkroppar och kan också ge annan information (se avsnitt 4.4).

Eliminering

Halveringstiden i plasma är 3 till 5 timmar. Efter peroral administrering av 100 mg ³⁵S-azatioprin utsöndrades 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 24 timmar och 12 % i avföringen inom 48 timmar. Den viktigaste komponenten i urinen var den inaktiva oxiderade metaboliten tiourea. Mindre än 2 % utsöndrades i urinen i form av azatioprin eller 6-MP. Hos friska försökspersoner elimineras azatioprin snabbt, med en total clearance på mer än 3 l/min. Inga data finns om renal eliminering eller halveringstid för azatioprin. Renal clearance av 6-MP är 191 ml/min/m² och halveringstiden är 0,9 timmar.

6-merkaptopurin har påvisats i kolostrum och bröstmjölk hos kvinnor som behandlats med azatioprin (6-merkaptopurin utsöndras i bröstmjölk i koncentrationer på 3,4 ng/ml till 18 ng/ml).

Särskilda populationer

Äldre patienter

Inga studier har utförts specifikt på äldre patienter (se avsnitt 4.2).

Överviktiga barn

I en klinisk prövning i USA delades 18 barn mellan 3 och 14 år in i två lika stora grupper. Den avgörande faktorn var huruvida kvoten vikt/längd låg över eller under den 75:e percentilen. Samtliga barn stod på underhållsbehandling med 6-MP med en dos beroende på kroppsytan. Genomsnittlig AUC (0-∞) för 6-MP i gruppen som låg över den 75:e percentilen var 2,4 gånger lägre än i gruppen som låg under den 75:e percentilen.

Barn som bedöms vara överviktiga kan därför under vissa förutsättningar behöva azatioprindoser i den övre delen av dosintervallet, med noggrann övervakning av behandlingssvaret (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Studier av azatioprin har inte visat på någon skillnad i farmakokinetiken för 6-MP hos uremiska patienter jämfört med hos njurtransplanterade patienter. Eftersom det inte finns så mycket kunskap om azatioprins aktiva metaboliter vid nedsatt njurfunktion ska dosminskning för patienter med nedsatt njurfunktion övervägas (se avsnitt 4.2).

Azatioprin och/eller dess metaboliter kan elimineras genom hemodialys, varvid cirka 45 % av de radioaktiva metaboliterna elimineras under 8 timmars dialys.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion medför förändrad metabolism av azatioprin. Omvandlingen till aktiva metaboliter minskar. Även elimineringen av metaboliterna är reducerad (se avsnitten 4.2 och 4.4).

En studie av azatioprin har utförts på en grupp njurtransplanterade patienter. Dessa delades in i tre grupper: patienter utan leversjukdom, patienter med nedsatt leverfunktion (utan cirros) och patienter med nedsatt leverfunktion och cirros. Studien visade att koncentrationen av 6-merkaptopurin var 1,6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion (utan cirros) och 6 gånger högre hos patienter med nedsatt leverfunktion och cirros, jämfört med hos patienter utan leversjukdom. Dosminskning ska därför övervägas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

Teratogenicitet eller embryoletalitet har påvisats hos ett flertal djurarter i studier av embryonal toxicitet. Hos kanin ledde en dos om 5–15 mg/kg kroppsvikt per dag till skelettavvikelser. Hos mus och råttor var doser om 1–2 mg/kg kroppsvikt per dag dödligt för embryon.

Mutagenicitet

Azatioprin var mutagent i ett antal gentoxicitetsanalyser *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitet

I långtidsstudier av azatioprins karcinogenicitet utförda på mus och råttor som fick doser upp till dubbla terapeutiska dosen till människa och lägre doser till immunsupprimerade möss, sågs en ökad incidens av lymfosarkom (möss) och skivepiteltumörer och -karcinom (råttor).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbensoat (E211)
Sukralos (E955)
Banansmak
Citronsyramonohydrat
Mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium
Xantangummi
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter första öppnandet: 12 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl (se avsnitt 6.6).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad flaska av typ III-glas med manipulerings säker, barnskyddande förslutning (HDPE med expanderad polyetenfilm) innehållande 200 ml oral suspension.

Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter av HDPE, en 3 ml oral doserings spruta av polyeten med röd kolv (graderad i 0,1 ml-steg) och en 12 ml oral doserings spruta av polyeten med vit kolv (graderad i 0,25 ml-steg).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla som hanterar Jayempi ska tvätta händerna före och efter administrering av en dos. För att minska risken för exponering ska föräldrar och vårdare använda engångshandskar när de hanterar Jayempi.

Kontakt med hud och slemhinnor måste undvikas. Om Jayempi kommer i kontakt med hud eller slemhinnor ska området omedelbart tvättas noga med tvål och vatten. Spill måste omedelbart torkas upp.

Kvinnor som är gravida, planerar att bli gravida eller ammar ska inte hantera Jayempi.

Föräldrar/vårdare och patienter ska uppmanas att förvara Jayempi utom syn- och räckhåll för barn, helst i ett låst skåp. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn.

Förvara flaskan väl tillsluten för att skydda läkemedlet och minimera risken för oavsiktligt spill. Flaskan ska skakas så att den orala suspensionen blandas väl.

Destruktion

Jayempi är cytotoxiskt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1557/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 juni 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Jayempi 10 mg/ml oral suspension
azatioprin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml suspension innehåller 10 mg azatioprin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension

En flaska

En flaskadapter

En 3 ml doseringsspruta (röd kolv)

En 12 ml doseringsspruta (vit kolv)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Intas enligt läkarens anvisning med hjälp av medföljande doseringssprutor.

Skaka flaskan före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Kasseras 12 veckor efter det första öppnandet.

Öppningsdatum:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1557/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jayempi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Jayempi 10 mg/ml oral suspension
azatioprin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml suspension innehåller 10 mg azatioprin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension.
200 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Intas enligt läkarens anvisning med hjälp av medföljande doseringssprutor.
Skaka flaskan före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt: hanteras varsamt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kasseras 12 veckor efter det första öppnandet.
Öppningsdatum:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1557/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Jayempi 10 mg/ml oral suspension azatioprin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jayempi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jayempi
3. Hur du tar Jayempi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jayempi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jayempi är och vad det används för

Jayempi 10 mg/ml oral suspension innehåller den aktiva substansen azatioprin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel.

Dessa läkemedel minskar immunsystemets aktivitet (kroppens försvarsmekanism).

Jayempi används för att

- förhindra att kroppen stöter bort ett transplanterat organ. För detta syfte kombineras Jayempi ofta med andra immunsuppressiva medel.
- behandla vissa kroniska sjukdomar där immunsystemet reagerar mot den egna kroppen. Jayempi används oftast i kombination med steroider eller andra läkemedel mot inflammationer. Detta gäller följande sjukdomar:
 - Svår reumatoid artrit eller kronisk ledgångsreumatism (långvarig kronisk inflammation i flera leder), som inte kan kontrolleras med andra läkemedel.
 - Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (till exempel Crohns sjukdom och ulcerös kolit).
 - Kronisk hepatit (autoimmun hepatit), en leversjukdom.
 - Systemisk lupus erythematosus (en sjukdom där immunsystemet angriper olika organ).
 - Dermatomyosit (förvärrad muskelinflammation samtidigt med hudutslag).
 - Polyarteritis nodosa (inflammation i blodkärlen).
 - Pemfigus vulgaris och bullös pemfigoid (sjukdomar som ger blåsor i huden).
 - Behçets sjukdom (återkommande inflammationer, särskilt i ögonen och i slemhinnor i munhålan och könsorganen).
 - Refraktär autoimmun hemolytisk anemi (en blodsjukdom som innebär att de röda blodkropparna bryts ner).
 - Kronisk refraktär idiopatisk trombocytopen purpura (blödningar under huden på grund av skadade och minskat antal blodplättar).
- behandla skovvis förlöpande multipel skleros.
- behandla generaliserad myasthenia gravis (en sjukdom som drabbar nerverna och orsakar muskelsvaghet). Ibland ges Jayempi tillsammans med en steroid i början av behandlingen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Jayempi

Ta inte Jayempi

- om du är **allergisk** mot azatioprin, ett annat läkemedel som kallas merkaptopurin, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du ammar
- om du nyligen har vaccinerats med ett levande vaccin, t.ex. mot tuberkulos (BCG-vaccin), vattkoppor, MMR (mässling, påssjuka och röda hund) eller gula febern.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Jayempi

- om du har en svår infektion
- om du har en allvarlig leversjukdom
- om du har någon sjukdom i benmärgen eller bukspottkörteln
- om du har en sjukdom som kallas Lesch-Nyhans syndrom (ärfelig brist på enzymet hypoxantinguanin-fosforibosyltransferas)
- om du har en sjukdom som gör att kroppen producerar för lite av enzymet tiopurinmetyltransferas (TPMT)
- om du tar läkemedel som mesalazin, olsalazin eller sulfasalazin (för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom)
- om du tar läkemedel som påverkar benmärgsfunktionen (som bildar blodkroppar), t.ex. penicillamin och cytotoxiska läkemedel.

Kontakta läkare omedelbart om du får oförklarliga blåmärken eller blödningar under behandlingen, eller tecken på infektion.

Infektioner

Behandling med Jayempi ökar risken för infektioner och infektionerna kan bli allvarligare (se även avsnitt 4).

Eftersom vattkoppor (som orsakas av varicella-zostervirus) kan vara allvarligt när man tar Jayempi, ska du undvika kontakt med personer som har vattkoppor eller bältros (herpes zoster).

Tala om för läkaren om du har varit i kontakt med någon som har vattkoppor eller bältros.

Läkaren avgör om du behöver behandling mot virusinfektion och om du ska sluta ta Jayempi.

Blodprover

Du måste lämna blodprov för att kontrollera blodstatus minst en gång i veckan under de första åtta behandlingsveckorna. Eventuellt får du lämna blodprov oftare om du

- tar höga doser Jayempi
- är äldre
- har en njur- eller leversjukdom.

Efter de åtta veckorna ska blodstatus kontrolleras en gång i månaden, eller åtminstone var tredje månad.

Mutation i NUDT15-genen

Om du har en ärfelig mutation i NUDT15-genen (en gen som har betydelse för nedbrytningen av azatioprin i kroppen) löper du högre risk för infektioner och håravfall och läkaren kan i så fall ge dig en lägre dos.

Läkaren kan också be dig lämna prov för att kontrollera hur väl din kropp kan bryta ner detta läkemedel. Efter dessa tester kan det hända att läkaren ändrar din dos.

När du tar Jayempi kan risken vara högre för

- utveckling av ett allvarligt tillstånd som kallas makrofagaktiveringssyndrom (kraftig aktivering av vita blodkroppar som är aktiva vid inflammation), som vanligtvis inträffar hos personer som har vissa typer av artrit
- tumörer, särskilt om du får immunhämmande behandling i höga doser under längre tid
- cancer, t.ex. hudcancer orsakad av exponering för solljus. Du ska därför undvika onödig exponering för solljus och UV-ljus, bära skyddande kläder och använda solskyddsmedel (med minst solskyddsfaktor 30).
- lymfoproliferativa störningar (när kroppen okontrollerat producerar vita blodkroppar som kallas lymfocyter).
Vid behandling som omfattar flera olika immunhämmande medel (däribland tiopuriner som azatioprin) kan denna störning vara livshotande.
- virusinfektioner i lymfsystemet (lymfoproliferativa störningar kopplade till Epstein-Barr-virus), särskilt om flera immunhämmande medel ges samtidigt.

Andra läkemedel och Jayempi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Skälet till detta är att Jayempi kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Jayempi verkar.

- **Ribavirin**, används mot virusinfektioner.
- **Allopurinol, oxipurinol eller tiopurinol** eller andra xantinoxidashämmare såsom **febuxostat** (används främst mot gikt).
- **Mesalazin, olsalazin och sulfasalazin** (behandling av kronisk inflammatorisk tarmsjukdom som Crohns sjukdom).
- **Antikoagulantia** (blodförtunnare) som **warfarin**.
- **ACE-hämmare** (som enalapril, lisinopril, perindopril och ramipril, för behandling av högt blodtryck eller hjärtsvikt).
- **Trimetoprim med sulfametoxazol** (antibiotikum).
- **Cimetidin** (behandling av sår i magtarmkanalen).
- **Indometacin** (behandling av reumatoid artrit).
- **Penicillamin** (används främst för behandling av reumatoid artrit).
- **Cytotoxiska läkemedel** (för behandling av tumörer, ett exempel är **metotrexat**).
- **Vaccination med levande vacciner** under behandling med Jayempi kan vara skadligt och måste undvikas.
- **Atrakurium** eller **suxametoniumklorid** används som muskelavslappande medel vid operationer.
- **Infliximab** (för behandling av inflammatoriska tillstånd som reumatoid artrit, ulcerös kolit, Crohns sjukdom och psoriasis).

Före en operation måste du tala om för läkaren att du tar azatioprin eftersom muskelavslappande medel som används under narkos kan inverka på azatioprin.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor som tar Jayempi eller kvinnliga partner till män som tar Jayempi får inte bli gravida under behandlingen och i 6 månader efteråt. Både män och kvinnor som tar Jayempi måste använda effektiva preventivmedel under behandling och i 6 månader efteråt. Spiral är inte lämpligt som preventivmedel för kvinnor som tar Jayempi (inte heller för kvinnor vars manliga partner tar Jayempi).

Tala med läkaren om du planerar att skaffa barn.

Om du är gravid ska du bara ta Jayempi om läkaren säger att du ska göra det. **Om du är eller tror att du kan vara gravid måste du omedelbart informera läkaren.**

Förändrad blodstatus kan förekomma hos nyfödda barn till kvinnor som fick azatioprin under graviditeten. Regelbundna kontroller av blodstatus rekommenderas under graviditet.

Amma inte medan du behandlas med Jayempi. Små mängder av läkemedlet kan gå över i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra något fordon eller använda maskiner om du känner dig påverkad eller yr av läkemedlet.

Jayempi innehåller natriumbensoat (E211)

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg natriumbensoat (E211) per milliliter. Natriumbensoat kan öka risken för gulsot (gulfärgning av hud och ögon) hos nyfödda barn (upp till 4 veckors ålder).

Jayempi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Jayempi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dos

Hur stor dos av Jayempi du får beror på kroppsvikten, vilken sjukdom som behandlas, hur väl den är kontrollerad samt din allmänna hälsa. Läkaren bestämmer vilken dos som är rätt för dig och kan eventuellt justera den under behandlingen. Läkaren talar om hur länge du ska fortsätta ta läkemedlet.

För att förhindra organavstötning efter transplantation används vanligen en startdos på 5 mg per kg kroppsvikt per dag. Dosen minskas efter några veckor eller månader till mellan 1 och 4 mg per kg kroppsvikt per dag.

För andra tillstånd är dosen vanligen mellan 1 och 3 mg per kg kroppsvikt per dag.

Njur- eller leversjukdom

Dosen kan minskas om du har en njur- eller leversjukdom.

Användning till barn

Barn och ungdomar får samma dos som vuxna.

Säkerhet och effekt för azatioprin för barn har ännu inte fastställts när det gäller behandling av kronisk ledinflammation (barnreumatism) och multipel skleros. Jayempi rekommenderas därför inte till barn med dessa sjukdomar.

Användning till äldre patienter

Dosen kan behöva minskas till äldre patienter.

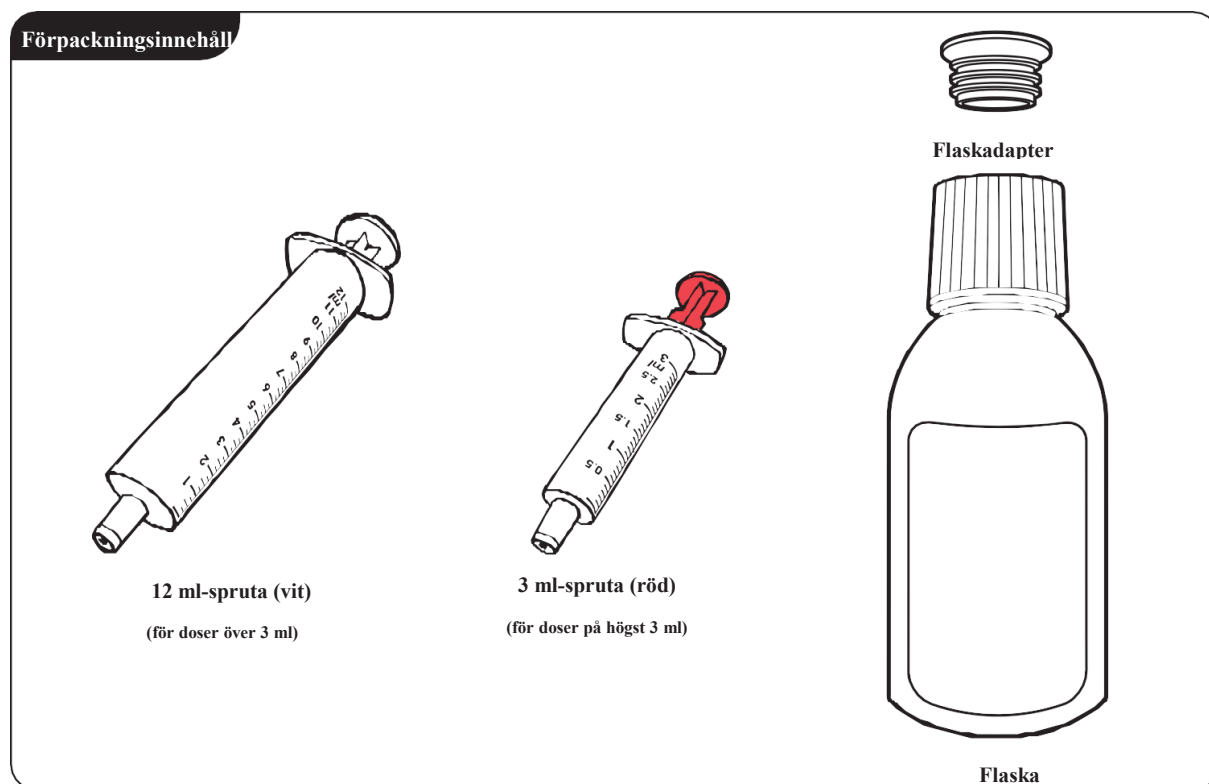
Jayempi med mat och dryck

Jayempi ska tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter intag av måltid eller mjölk. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Drick lite vatten efter varje dos Jayempi. Det bidrar till att hela läkemedelsdosen säkert kommer ner i magtarmkanalen.

Hantering

Förpackningen med Jayempi innehåller en 200 ml-flaska med läkemedel, ett lock, en flaskadapter och två doseringssprutor (en röd 3 ml-spruta och en vit 12 ml-spruta). Använd alltid de medföljande sprutorna för att ta läkemedlet.



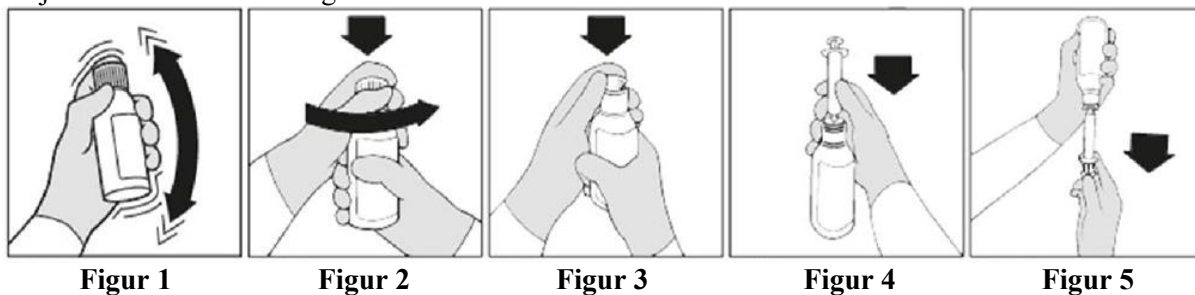
- Den mindre orala sprutan som rymmer 3 ml (röd kolv) är graderad i steg om 0,1 milliliter (ml), från 0,5 ml till 3 ml. Den används för att mäta upp doser på högst 30 milligram (mg) i steg om 1 mg (0,1 ml).
Till exempel,
 - om den ordinerade dosen är 14 mg, använd då 3 ml-sprutan och dra upp 1,4 ml,
 - om den ordinerade dosen är 26 mg, använd då 3 ml-sprutan och dra upp 2,6 ml.
- Den större orala sprutan som rymmer 12 ml (vit kolv) är graderad i steg om 0,25 milliliter, från 1 ml till 12 ml. Den används för att mäta upp doser över 30 mg i steg om 2,5 mg (0,25 ml).
Till exempel,
 - om den ordinerade dosen är 32 mg, använd då 12 ml-sprutan och dra upp 3,25 ml,
 - om den ordinerade dosen är 54 mg, använd då 12 ml-sprutan och dra upp 5,5 ml,
 - om den ordinerade dosen är 140 mg, använd då 12 ml-sprutan två gånger och dra först upp 12,0 ml, sedan 2,0 ml (totalt 14 ml).

Det är viktigt att du använder rätt doseringsspruta för läkemedlet. Läkaren eller apotekspersonalen förklarar vilken spruta du ska använda beroende på vilken dos du ska ta.

Om du tar läkemedlet själv eller ska ge det till ett barn eller någon annan, ska du alltid tvätta händerna både före och efter. Torka upp spill omedelbart. Använd engångshandskar när du hanterar Jayempi för att minska risken att komma i kontakt med läkemedlet.

Om Jayempi kommer i kontakt med hud, ögon eller näsa ska området omedelbart tvättas noga med tvål och vatten.

Följ nedanstående anvisningar när du använder läkemedlet:



1. Ta på engångshandskar innan du hanterar Jayempi.
2. Skaka flaskan så att läkemedlet blandas väl (**figur 1**).
3. Ta av locket på flaskan (**figur 2**), tryck ner adaptern bestämt i flaskhalsen och låt den sitta kvar för framtida doser (**figur 3**).
4. Tryck in spetsen på doseringssprutan i hålet på adaptern (**figur 4**). Läkaren eller apotekspersonalen talar om vilken spruta du ska använda.
5. Vänd flaskan upp och ned (**figur 5**).
6. Dra ut sprutkolven så att läkemedlet dras upp ur flaskan och in i sprutan. Dra ut kolven till den punkt på skalan som motsvarar den dos du ska ta (figur 5). Rådfråga alltid läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur mycket läkemedel du ska dra upp i sprutan.
7. Vänd flaskan rätt igen, fatta tag i cylindern på sprutan och inte i kolven och dra försiktigt bort sprutan från adaptern.
8. För försiktigt in sprutspetsen i munnen, riktad mot kindens insida.
9. Tryck långsamt och försiktigt in kolven och spruta försiktigt läkemedlet mot kindens insida och svälj det. Tryck INTE in kolven hårt och spruta INTE läkemedlet mot bakre delen av munnen eller mot svalget, eftersom det kan göra att du sätter i halsen.
10. Ta ut sprutan ur munnen.
11. Svälj lösningen och drick sedan lite vatten så att inget läkemedel finns kvar i munnen.
12. Låt adaptern sitta kvar på flaskan och sätt på locket igen. Se till att locket är väl tillslutet.
13. Rengör sprutan med kallt eller varmt kranvatten och skölj den noga. Håll sprutan under vatten och tryck in och dra ut kolven flera gånger så att sprutans insida blir ren. Låt sprutan torka helt innan du använder den igen till nästa dos. Förvara sprutan på ren plats tillsammans med läkemedlet.

Upprepa ovanstående för varje dos enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

Om du har tagit för stor mängd av Jayempi

Om du har tagit för stor mängd av Jayempi, tala med din läkare eller bege dig till sjukhus omedelbart. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Den mest sannolika effekten av en överdosering är benmärgshämning, som når störst effekt 9–14 dagar efter dosering.

Benmärgshämning minskar antalet blodkroppar, vilket i svåra fall kan leda till farliga infektioner och andra allvarliga biverkningar. Några symtom på benmärgshämning är bland annat trötthet, sår i munhåla och svalg, feber och infektion samt oförklarliga blåmärken och blödningar.

Om du har glömt att ta Jayempi

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos. Ta nästa dos som vanligt. Tala med läkare om du har glömt mer än en dos.

Om du slutar att ta Jayempi

Behandling med Jayempi ska alltid ske under noggrann medicinsk övervakning. Tala med din läkare om du vill göra ett uppehåll eller avsluta behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare får dem inte.

Om du får någon av följande biverkningar, sluta ta Jayempi och tala med läkare eller bege dig till sjukhus omedelbart:

- Allergisk reaktion, med tecken som:
allmän trötthet, yrsel, illamående, kräkningar eller diarré, feber, skakningar eller frossbrytningar, rodnad hud, hudknutor eller hudutslag, värk i muskler eller leder, förändrad färg på urinen (njurproblem), förvirring, ostadighets- eller svaghetskänsla (på grund av lågt blodtryck).

Om du får någon av följande biverkningar, tala med läkare eller bege dig till sjukhus omedelbart:

- feber eller symtom på infektion såsom huvudvärk och värk i kroppen, hosta eller svårigheter att andas (som vid infektion i bröstet)
- om du har varit i kontakt med någon som har vattkoppor eller bältros
- du märker något av följande: svart (tjärfärgad) avföring, blod i avföringen, buksmärter eller gulfärgning av huden och ögonvitorna
- du får blåmärken lättare än vanligt eller en ovanlig blödning
- du känner dig extremt trött
- du får knutor någonstans på kroppen
- din hud förändras på något sätt, t.ex. får blåsor eller flagnar
- din hälsa försämras plötsligt.

Övriga biverkningar som kan förekomma:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Nedsatt benmärgsfunktion, vilket kan göra att du känner dig sjuk eller påvisas i blodprover. Hämmad benmärgsfunktion återgår för det mesta till den normala när dosen justeras. Tecken på onormal benmärgsfunktion kan vara: ökad mottaglighet för infektioner, sår i munhåla och svalg, ökad blödning, trötthet och dålig psykisk och fysisk förmåga.
- Lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), som kan leda till infektioner.
- Infektioner hos transplanterade patienter som tar Jayempi i kombination med andra immunhämmande medel.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni), vilket kan göra att du lättare får blåmärken eller blödningar.
- Illamående, ibland även med kräkningar.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Lågt antal röda blodkroppar (anemi), vilket kan göra att du blir trött, får huvudvärk, blir andfädd när du anstränger dig, känner dig yr och ser blek ut.
- Inflammation i bukspottkörteln, särskilt hos transplanterade patienter och hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.
- Infektioner hos patienter som inte har fått andra immunhämmande medel i kombination med azatioprin.

- Överkänslighetsreaktioner. Mycket sällsynta fall av livshotande överkänslighetsreaktioner har förekommit.
- Leverproblem, vilket kan leda till blek avföring, mörk urin, klåda och gulfärgning av hud och ögonvitor.
- Förträngda gallgångar (gallstas).
- Försämrade leverfunktionsvärden.

Lever-skador och gallstas är dosberoende biverkningar som oftast förbättras när behandlingen avbryts.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Olika typer av cancer, inklusive blod-, lymf- och hudcancer (maligna blodsjukdomar såsom akut myeloisk leukemi och myelodysplasier, som är typiska vid nedsatt immunförsvar).
- Benmärgssvikt som leder till minskat antal av vissa vita eller röda blodkroppar (agranulocytos, aplastisk anemi), eller av alla blodkroppar (pancytopeni), ökad frekvens av onormala, ovanligt stora och omogna röda blodkroppar (megaloblastanemi) och av små röda blodkroppar i blodet. Även om dessa förändringar av blodstatusen oftast visar sig i början av behandlingen kan de också komma senare, under pågående behandling. Regelbundna kontroller av blodkroppstatus rekommenderas under långtidsbehandling, även för stabila patienter.
- Allvarlig leverskada som kan bli livshotande, särskilt hos transplanterade patienter som långtidsbehandlas.
I vissa fall kan symtomen förbättras när behandlingen med Jayempi avbryts.
- Håravfall. I många fall blir man bättre även om man fortsätter ta azatioprin. Sambandet mellan håravfall och behandling med azatioprin är inte klarlagt.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- Anemi på grund av ökad nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi).
- Allvarliga hudreaktioner med blåsbildning och hudavlossning, särskilt på armar och ben, i munnen, ögonen och på könsorganen, samtidigt med dåligt allmäntillstånd och feber (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).
Flera olika reaktioner som kan vara orsakade av allergi har rapporterats. Tecken på överkänslighetsreaktioner kan vara sjukdomskänsla, yrsel, dåsighet, illamående, kräkningar, diarré, feber, frossa, hudutslag, kärlinflammation, muskel- och ledvärk, blodtrycksfall, njur- och leverproblem med förträngda gallgångar (gallstas). Överkänslighetsreaktioner som varit livshotande har förekommit i mycket sällsynta fall.
- Lunginflammation som blir bättre när behandlingen med Jayempi har avbrutits.
- Allvarliga inflammatoriska sjukdomar i tjocktarmen (kolit, divertikulit) och tarmperforation (hål i tarmen) hos transplanterade patienter.
- Svår diarré hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.
- Störningar i magtarmkanalen som leder till diarré, magsmärtor, förstoppning, illamående och kräkningar.
- En viss typ av lymfom (hepatospleniskt T-cellslymfom).
- En sjukdom i den vita hjärnsubstansen (progressiv multifokal leukoencefalopati, PML) orsakad av JC-virus.

Om du blir illamående och kräks kan läkaren be dig att ta Jayempi efter måltid för att minska dessa symtom. Tala om för läkaren om du får svår diarré eller blir illamående och kräks.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

- Du kan få hudutslag (upphöjda röda, rosa eller lila knutor som ömmar), särskilt på armar, händer, fingrar, ansikte och hals, vilka kan åtföljas av feber (Sweets syndrom, även kallat akut febril neutrofil dermatos).
- Känslighet för solljus som kan leda till missfärgning av huden eller utslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Jayempi ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd inte läkemedlet efter det utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter "Utg.dat." resp. "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Tillslut flaskan väl för att förhindra att läkemedlet förstörs och minska risken för oavsiktligt spill.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är azatioprin. En ml suspension innehåller 10 mg azatioprin

Övriga innehållsämnen är natriumbensoat (E211), sukralos (E955), banansmak, citronsyramonohydrat, mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium, xantangummi och renat vatten. Se avsnitt 2, "Jayempi innehåller natriumbensoat" och "Jayempi innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jayempi är en gul, viskös oral suspension. Den levereras i glasflaskor om 200 ml med barnskyddande förslutning. Varje förpackning innehåller en flaska, en flaskadapter och två doseringssprutor (en spruta med röd kolv graderad till 3 ml och en spruta med vit kolv graderad till 12 ml).

Läkaren eller apotekspersonalen förklarar vilken spruta du ska använda beroende på den ordinerade dosen.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att mäta upp dosen i ml enligt den ordinerade doseringen ingår två orala sprutor i förpackningen: 3 ml (med röd kolv) och 12 ml (med vit kolv). De orala sprutorna är graderade i 0,1 ml- och 0,25 ml-steg (1 mg respektive 2,5 mg).

Tabellen nedan visar omvandling mellan dos (i mg) och volym (i ml) för de två orala sprutorna för olika ålder, kroppsvikt och dos.

Tabell 1: Omvandling mellan dos (i mg) och volym (i ml) för de två orala sprutorna

Ålder (år)	Vikt* (kg)	Dos†									
		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 mån.	4,5	4,5	0,5	9,0	0,9	13,5	1,4	18,0	1,8	22,5	2,3
2 mån.	5,6	5,6	0,6	11,2	1,1	16,8	1,7	22,4	2,2	28,0	2,8
3 mån.	6,4	6,4	0,6	12,8	1,3	19,2	1,9	25,6	2,6	32,0	3,25
4 mån.	7,0	7,0	0,7	14,0	1,4	21,0	2,1	28,0	2,8	35,0	3,50
5 mån.	7,5	7,5	0,8	15,0	1,5	22,5	2,3	30,0	3,0	37,5	3,75
6 mån.	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:e percentilen för pojkar hämtat från tillväxtdiagram från WHO (0–10 år) och Storbritannien (11–18 år).

†Doser på högst 30 mg dras upp med den orala 3 ml-sprutan (röd) graderad i steg om 0,1 ml. Doser över 30 mg dras upp med den orala 12 ml-sprutan (vit) graderad i steg om 0,25 ml (skuggade områden).

Sjukvårdspersonalen ska informera patienten eller vårdaren om vilken spruta de ska använda för att administrera rätt volym.